

## 조갑진균증 환자에서 항진균제 투여에 따른 조갑 성장 속도의 변화

한양대학교 의과대학 피부과학교실

여광열 · 김정수 · 김재홍 · 유희준

=Abstract=

### Change of the Growth Rate of the Great Toenail in Patients with Onychomycosis According to Systemic Antifungal Medication

Kwang Yeoll Yeo, Jeong Soo Kim, Jae Hong Kim, Hee Joon Yu

*Department of Dermatology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** Onychomycosis is one of the most common diseases of nails, accounting for 50% of all nail problems and a recent rise in the prevalence of onychomycosis has been noted. It has been known that the growth rate of nails is influenced by age, sex, seasonal factor, individual health and familial tendency. Several drugs, also, have been known to influence the growth rate of nails.

**Objective:** We want to know the influence of antifungal drug, itraconazole and terbinafine that used widespread recently, to the growth rate of nail.

**Methods:** This study was performed the 41 patients with distal subungal onychomycosis affecting only one sided great toenail and affected area more than 50%. The growth rate of the affected and the unaffected toenails in the same patients according to the medication of itraconazole or terbinafine was measured. Also, the growth rate of nails in 36 people with normal toenail was measured.

**Results:** No growth rate differences were seen in comparing the great toenails affected to onychomycosis in itraconazole and terbinafine group( $p>0.05$ ). Also no growth rate differences were seen in great toenails not affected to onychomycosis in itraconazole and terbinafine group and no growth rate differences with the toenails of normal control( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** There was no difference of itraconazole or terbinafine to the growth rate of nail. Even though there was no statistical significance, the possibility of the drug effect as normal nail growth became faster with the antifungal medication can not be excluded. So study with comparison of nail growth rate before and after antifungal medication will be needed in the future.

**[Kor J Med Mycol 2003; 8(4): 177-188]**

**Key Words:** Onychomycosis, Growth rate of nail, Antifungal drug

†별책 요청 저자: 유희준, 471-701 경기도 구리시 교문동 249-1 한양대학교 구리병원 피부과  
전화: (031) 560-2280, Fax: (031) 557-4872, e-mail: yuhjoon@hanyang.ac.kr

서 론

조갑진균증은 피부사상균, 효모균, 부패균 등의 진균에 의해 조갑판이 침범되는 질환으로 정확한 유병률은 알려져 있지 않으나 대략 2~18%로 보고 되고 있고, 전체 조갑 질환의 약 50%를 차지할 정도로 매우 흔한 질환이다<sup>1,2</sup>. 최근 고령 인구의 증가, 당뇨병의 높은 유병률, 면역억제제나 항생제 사용의 증가, 감염 균주에 대한 노출의 증가 등에 의해 조갑진균증이 증가하고 있으며<sup>3,4</sup>, 사회 활동의 증가로 대인 접촉의 기회가 많아지고 경제적 수준 상승에 따라 미용적 관심이 높아져 치료에 대한 관심이 늘어나고 있다<sup>5</sup>. 그러나 치료에 많은 시간이 소요되며 재발율도 높아 치료에 실패하는 경우가 적지 않다<sup>6</sup>.

예전에 조갑진균증의 치료에 사용되던 griseofulvin과 ketoconazole은 치료율이 낮고 부작용이 많아 요즘은 거의 사용되지 않고 있으며, triazole 유도체인 itraconazole과 allylamine계인 terbinafine이 치료 효과도 높고 부작용이 적어 1990년대 이후로 널리 사용되고 있다.

본 연구에서는 양쪽 첫 번째 발톱 중 한쪽에만 원위 조갑하 조갑진균증 (distal subungal onychomycosis)이 있고 다른 전신 질환이 없는 환자를 대상으로 주기적으로 양쪽 조갑의 성장 속도를 비교하여, 투여된 항진균제의 종류에 따라 조갑 성장 속도의 변화에 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 4월부터 2003년 3월까지 한양대학교 구리병원에 내원한 조갑진균증 환자들 중 41명의 원위 조갑하 조갑진균증 환자들과 조갑진균증이 없는 36명을 대상으로 하였다. 조갑진균증 환자들 중에 양쪽 첫 번째 발톱 중 한 쪽에만 병변을 보이고 전체 조갑 면적의 50% 이상을 침범하였으며, potassium hydroxide를 사용한 현미경 검사에 의해 진단이 된 환자들만을 대상으로 하였다. 과거력상 당뇨병과 같은 전신적인 만성 질환이 있거나 내원시 실시한 일반혈액검사, 소변검사, 간 기능 검사 등을 포함한 일반 검사 소견상 전신 질환이 있거나 의심되는 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

전체 대상 예는 77예 (남자 31예, 여자 43예)였으며, 연령분포는 13세부터 71세까지 다양하였고 평균연령은 49세였다. 평균 관찰기간은 279일이었다 (Table 1).

2. 연구 방법

1) 환자 분류

전체 환자를 치료한 약제에 따라 itraconazole 투여군은 I군, terbinafine 투여군은 T군으로 하였다. Itraconazole 투여군은 하루 200mg씩 12주간, terbinafine 투여군은 하루 250mg씩 12주간 지속적으로 복용하였다. 조갑진균증에 이환되지 않은 정상대

Table 1. Age and sex of the patients with onychomycosis and normal control

Age (yr)	No. of cases								
	Onychomycosis						Normal control		
	Itraconazole treatment			Terbinafine treatment			M	F	Total
	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total
10~19	0	0	0	1	0	1	1	1	2
20~29	1	1	2	0	1	1	1	2	3
30~39	2	4	6	2	3	5	3	7	10
40~49	2	4	6	1	4	5	4	6	10
50~59	1	3	4	1	3	4	2	4	6
60~	1	2	3	3	1	4	2	3	5
Total	7	14	21	8	12	20	13	23	36

조갑은 N군으로 하였다. Itraconazole 투여군은 21명, terbinafine 투여군은 20명이었으며 정상대조군은 36명이었다.

2) 연구 계획

Study I

먼저 조갑진균증에 이환된 면적에 따른 조갑의 성장속도를 비교하였다. 각각 I군과 T군은 조갑이 침범한 정도에 따라 처음의 50%이상이었다던 시기 ( $I_2, T_2$ ), 치료에 따라 조갑의 침범된 범위가 감소하여 50%미만이었다던 시기 ( $I_1, T_1$ ), 정상화된 이후 ( $I_0, T_0$ )로 나누어 조갑의 성장 속도를 각각 측정하였다. Itraconazole 투여군에서 조갑진균증에 이환되지 않은 정상 발톱은 J군, terbinafine 투여군에서 정상 발톱은 U군으로 하고 반대편의 이환된 조갑이 침범된 정도에 따라 50%이상이었다던 시기 ( $J_2, U_2$ ), 50%미만이었다던 시기 ( $J_1, U_1$ ), 정상화된 이후 ( $J_0, U_0$ )로 나누어 조갑의 성장 속도를 각각 측정하였다.

Study II

항진균제 투여시와 그 후의 경과된 기간에 따른 조갑의 성장속도를 비교하였다. 각각 항진균제 투여하는 동안인 첫 3개월 간의 시기 ( $I_3, J_3, T_3, U_3$ ), 항진균제 투여 중단 후 3개월간 ( $I_6, J_6, T_6, U_6$ ), 그 후의 기간 ( $I_9, J_9, T_9, U_9$ )으로 나누어 조갑의 성장 속도를 각각 측정하였다.

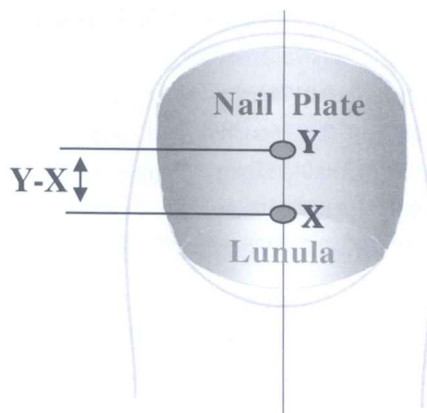
3) 평가 항목

(1) 발톱 길이의 측정

본 연구에서 조갑의 성장 속도 측정은 Hillman<sup>7</sup>이 사용했던 방법을 변형하여 사용하였다. 대상 환자의 양쪽 첫 번째 발톱 조갑반월부 (lunula)의 중앙 최말단부에 CO<sub>2</sub> laser를 사용해 홈을 표시하여 기준점으로 하였다. 조갑반월부가 조갑의 변성 등으로 관찰되지 않는 경우에는 근위 조갑 추벽 (proximal nail fold)에서 3mm 떨어진 부위를 기준점으로 하였고 환자에게 조갑각피 (nail cuticle)를 손상시키지 않도록 주의시켰다.

(2) 추적 관찰 및 발톱 성장 속도의 계산

조갑의 성장 속도는 기준점으로부터 표시부의 새로운 이동 지점까지의 거리를 1~2주 간격으로



**Fig. 1.** The distance between reference mark (X) and moved mark (Y) on the nail plate was measured and the average toenail growth rate was calculated dividing the distance by observation time.

Vernier calipers (Shin-Jin Precision Co, Korea)를 사용하여 0.1mm 단위까지 측정하여 관찰기간으로 나누는 방식으로 계산하였다.

• 조갑의 성장 속도 (mm/day)

$$= (Y-X) / \text{number of days during observation}$$

X : 기준점 (조갑반월부 중앙 최말단부 또는 근위부 조갑 추벽에서 3mm 떨어진 부위)

Y : 추적 관찰시 X의 새로운 이동지점

이상과 같은 방법으로 모든 환자의 양쪽 엄지발톱의 성장속도를 측정하고 그 평균치를 각 군별로 비교하였다 (Fig. 1). 통계적 분석은 paired t-test를 이용하였으며, 모든 통계적 차이의 유의 수준은 p-value 0.05 미만으로 검정하였다.

결 과

Study I

1. 각 군별 조갑 성장 속도 (Table 2, 3)

평균 조갑 성장 속도는

$I_2$ 군은 0.06181±0.01329mm/day,

$I_1$ 군은 0.07204±0.00677mm/day,

$I_0$ 군은 0.07510±0.00798mm/day,

$J_2$ 군은 0.08131±0.01451mm/day,

$J_1$ 군은 0.07652±0.00818mm/day,

J<sub>0</sub>군은 0.07730±0.00838mm/day이었다.  
 T<sub>2</sub>군은 0.06153±0.01333mm/day,  
 T<sub>1</sub>군은 0.07361±0.01743mm/day,  
 T<sub>0</sub>군은 0.07639±0.01366mm/day,  
 U<sub>2</sub>군은 0.08017±0.01885mm/day,  
 U<sub>1</sub>군은 0.07719±0.01510mm/day,  
 U<sub>0</sub>군은 0.07697±0.01443mm/day이었다.

정상대조군 (N)은 0.07763±0.02581mm/day이었다.  
 2. Itraconazole 투여군에서 이환된 조갑과 정상 조갑의 성장 속도 비교 (Table 2)  
 조갑진균증에 이환된 영역이 전체 조갑 면적의 50% 이상이었던 시기 (I<sub>2</sub>, J<sub>2</sub>)에서는 유의한 차이를 보였으나 (p<0.05), 50% 미만이 되었던 시기 (I<sub>1</sub>, J<sub>1</sub>)

**Table 2.** The growth rate of the great toenails according to the degree of nail involvement with onychomycosis in itraconazole group

Affected area with onychomycosis	Nail growth rate <sup>§</sup> (mm/day)		p-value *
	Affected(I)	Unaffected(J)	
≥50%	0.06181±0.01329 <sup>†</sup>	0.08131±0.01451	p<0.05
<50%	0.07204±0.00677	0.07652±0.00818	p>0.05
0%	0.07510±0.00798 <sup>†</sup>	0.07730±0.00838	p>0.05
p-value	p<0.05 <sup>†</sup>	p>0.05	

<sup>§</sup> Mean ± SD

\* By paired t-test between the affected and the unaffected nail

<sup>†</sup> By paired t-test between affected area more than 50 percent and 0 percent

**Table 3.** The growth rate of the great toenails according to the degree of nail involvement with onychomycosis in terbinafine group

Affected area with onychomycosis	Nail growth rate <sup>§</sup> (mm/day)		p-value *
	Affected(T)	Unaffected(U)	
≥50%	0.06153±0.01333 <sup>†</sup>	0.08017±0.01885	p<0.05
<50%	0.07361±0.01743	0.07719±0.01510	p>0.05
0%	0.07639±0.01366 <sup>†</sup>	0.07697±0.01443	p>0.05
p-value	p<0.05 <sup>†</sup>	p>0.05	

<sup>§</sup> Mean ± SD

\* By paired t-test between the affected and the unaffected nail

<sup>†</sup> By paired t-test between affected area more than 50 percent and 0 percent

**Table 4.** The growth rate of the affected great toenails according to the degree of nail involvement with onychomycosis in itraconazole and terbinafine group

Affected area with onychomycosis	Nail growth rate <sup>§</sup> (mm/day)		p-value *
	Itraconazole Tx(I)	Terbinafine Tx(T)	
≥50%	0.06181±0.01329	0.06153±0.01333	>0.05
<50%	0.07204±0.00677	0.07361±0.01743	>0.05
0%	0.07510±0.00798	0.07639±0.01366	>0.05

<sup>§</sup> Mean ± SD

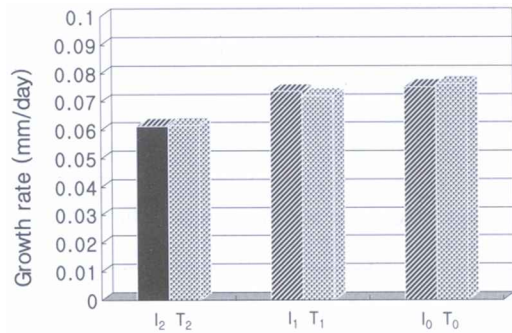
\* By paired t-test between itraconazole and terbinafine group

와 정상화된 이후 (I<sub>0</sub>, J<sub>0</sub>)에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

3. Terbinafine 투여군에서 이환된 조갑과 정상 조갑의 성장 속도 비교 (Table 3)

조갑진균증에 이환된 영역이 전체 조갑 면적의 50% 이상이었던 시기 (T<sub>2</sub>, U<sub>2</sub>)에서는 유의한 차이를 보였으나 (p<0.05), 50% 미만이 되었던 시기 (T<sub>1</sub>, U<sub>1</sub>)와 정상화된 이후 (T<sub>0</sub>, U<sub>0</sub>)에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

4. Itraconazole 투여군에서 이환된 조갑의 면적에 따른 조갑의 성장 속도 비교 (Table 2)



**Fig. 2.** The growth rate of affected great toenails in study I; comparison between itraconazole and terbinafine groups (I<sub>2</sub>, the period that the affected toenail was invaded more than 50% in itraconazole group; I<sub>1</sub>, the period that the affected areas less than 50% in itraconazole group; I<sub>0</sub>, the period that the affected toenail was normalized in itraconazole group; T<sub>2</sub>, the period that the affected toenail was invaded more than 50% in terbinafine group; T<sub>1</sub>, the period that the affected areas less than 50% in terbinafine group; T<sub>0</sub>, the period that the affected toenail was normalized in terbinafine group)

Itraconazole 투여군에서 전체 조갑 면적의 50% 이상이 조갑진균증에 이환되었던 시기 (I<sub>2</sub>)와 50% 미만이 되었던 시기 (I<sub>1</sub>), 50% 이상이었던 시기 (I<sub>2</sub>)와 정상화된 이후 (I<sub>0</sub>)를 비교하였을 때 유의성을 보였으나 (p<0.05), 50% 미만이 되었던 시기 (I<sub>1</sub>)와 정상화된 이후 (I<sub>0</sub>)를 비교했을 때는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

5. Terbinafine 투여군에서 이환된 조갑의 면적에 따른 조갑의 성장 속도 비교 (Table 3)

Terbinafine 투여군에서 전체 조갑면적의 50% 이상이 조갑진균증에 이환되었던 시기 (T<sub>2</sub>)와 50% 미만이 되었던 시기 (T<sub>1</sub>), 50% 이상이었던 시기 (T<sub>2</sub>)와 정상화된 이후 (T<sub>0</sub>)를 비교하였을 때 유의성을 보였으나 (p<0.05), 50% 미만이 되었던 시기 (T<sub>1</sub>)와 정상화된 이후 (T<sub>0</sub>)를 비교했을 때는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

6. Itraconazole 투여군과 terbinafine 투여군에서 이환된 조갑의 면적에 따른 조갑의 성장 속도 비교 (Table 4, Fig. 2)

전체 조갑 면적의 50% 이상이 조갑진균증에 이환되었던 시기 (I<sub>2</sub>, T<sub>2</sub>), 50% 미만이 되었던 시기 (I<sub>1</sub>, T<sub>1</sub>), 그리고 정상화된 이후 (I<sub>0</sub>, T<sub>0</sub>) 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

7. Itraconazole 투여군과 terbinafine 투여군에서 이환되지 않은 조갑의 성장 속도 비교 (Table 5, Fig. 3)

조갑진균증이 있는 반대편 조갑의 이환된 면적이 전체 조갑 면적의 50% 이상이었던 시기 (J<sub>2</sub>, U<sub>2</sub>),

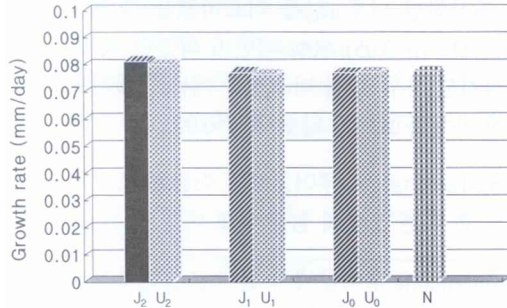
**Table 5.** The growth rate of the unaffected great toenails according to the degree of nail involvement with onychomycosis in itraconazole and terbinafine group

Affected area with onychomycosis	Nail growth rate <sup>§</sup> (mm/day)		p-value *
	Itraconazole Tx(J)	Terbinafine Tx(U)	
≥50%	0.08131±0.01451	0.08017±0.01885	>0.05
<50%	0.07652±0.00818	0.07719±0.01510	>0.05
0%	0.07730±0.00838	0.07697±0.01443	>0.05

<sup>§</sup> Mean ± SD

\* By paired t-test between itraconazole and terbinafine group

50% 미만이 되었던 시기 (J<sub>1</sub>, U<sub>1</sub>), 그리고 정상화된 이후 (J<sub>0</sub>, U<sub>0</sub>) 모두에서 통계적으로 유의한 차이를



**Fig. 3.** The growth rate of unaffected great toenails and normal control in study I; comparison among itraconazole, terbinafine groups and normal control (J<sub>2</sub>, the opposite unaffected toenail of I<sub>2</sub>; J<sub>1</sub>, the opposite unaffected toenail of I<sub>1</sub>; J<sub>0</sub>, the opposite unaffected toenail of I<sub>0</sub>; U<sub>2</sub>, the opposite unaffected toenail of T<sub>2</sub>; U<sub>1</sub>, the opposite unaffected toenail of T<sub>1</sub>; U<sub>0</sub>, the opposite unaffected toenail of T<sub>0</sub>; N, normal control)

보이지 않았다 (p>0.05).

8. 정상대조군과 itraconazole 투여군, terbinafine 투여군에서 이환되지 않은 조갑의 성장 속도 비교 (Fig. 3)

정상대조군 (N)과 itraconazole 투여군, terbinafine 투여군에서 이환되지 않은 조갑 (J<sub>2</sub>, J<sub>1</sub>, J<sub>0</sub>, U<sub>2</sub>, U<sub>1</sub>, U<sub>0</sub>)의 성장 속도를 각각 비교시 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

Study II

1. 각 군별 조갑 성장 속도 (Table 6, 7)

평균 조갑 성장 속도는

I<sub>3</sub>군은 0.06172±0.01532mm/day,

I<sub>6</sub>군은 0.07217±0.01420mm/day,

I<sub>9</sub>군은 0.07631±0.01594mm/day,

**Table 6.** The growth rate of the great toenails according to antifungal medication and the passage of time after the withdrawal of antifungal medication in itraconazole group

	Nail growth rate <sup>§</sup> (mm/day)		p-value *
	Affected(I)	Unaffected(J)	
~ 3 month	0.06172±0.01532 <sup>†</sup>	0.08195±0.01494	p<0.05
3~6 month	0.07217±0.01420	0.07598±0.01710	p>0.05
6 month ~	0.07631±0.01594 <sup>†</sup>	0.07721±0.01426	p>0.05
p-value	p<0.05 <sup>†</sup>	p>0.05	

<sup>§</sup> Mean ± SD

\* By paired t-test between the affected and the unaffected nail

<sup>†</sup> By paired t-test between the first 3 months and after 6 month of initial antifungal medication

**Table 7.** The growth rate of the great toenails according to antifungal medication and the passage of time after the withdrawal of antifungal medication in terbinafine group

	Nail growth rate <sup>§</sup> (mm/day)		p-value *
	Affected(T)	Unaffected(U)	
~ 3 month	0.06195±0.01953 <sup>†</sup>	0.08093±0.01735	p<0.05
3~6 month	0.07309±0.01842	0.07684±0.01825	p>0.05
6 month ~	0.07585±0.01753 <sup>†</sup>	0.07621±0.01624	p>0.05
p-value	p<0.05 <sup>†</sup>	p>0.05	

<sup>§</sup> Mean ± SD

\* By paired t-test between the affected and the unaffected nail

<sup>†</sup> By paired t-test between the first 3 months and after 6 month of initial antifungal medication

여광열 등: 조갑진균증 환자에서 항진균제 투여에 따른 조갑 성장 속도의 변화

J<sub>3</sub>군은 0.08195±0.01494mm/day,  
 J<sub>6</sub>군은 0.07598±0.01710mm/day,  
 J<sub>9</sub>군은 0.07721±0.01426mm/day이었다.  
 T<sub>3</sub>군은 0.06195±0.01953mm/day,  
 T<sub>6</sub>군은 0.07309±0.01842mm/day,  
 T<sub>9</sub>군은 0.07585±0.01753mm/day,  
 U<sub>3</sub>군은 0.08093±0.01735mm/day,  
 U<sub>6</sub>군은 0.07648±0.01825mm/day,  
 U<sub>9</sub>군은 0.07621±0.01624mm/day이었다.  
 정상대조군 (N)은 0.07763±0.02581mm/day이었

다.

2. Itraconazole 투여군에서 항진균제 투여 후 경과된 기간에 따른 이환된 조갑과 정상 조갑의 성장 속도 비교 (Table 6)

항진균제 투여시 (I<sub>3</sub>, J<sub>3</sub>)에서는 유의한 차이를 보였으나 (p<0.05), 항진균제 투여 중지 후 3개월간 (I<sub>6</sub>, J<sub>6</sub>)과 항진균제 투여 중지 3개월 이후 (I<sub>9</sub>, J<sub>9</sub>)에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

3. Terbinafine 투여군에서 항진균제 투여 후 경

과된 기간에 따른 이환된 조갑과 정상 조갑의 성장 속도 비교 (Table 7)

항진균제 투여시 (T<sub>3</sub>, U<sub>3</sub>)에는 유의한 차이를 보였으나 (p<0.05), 항진균제 투여 중지 후 3개월간 (T<sub>6</sub>, U<sub>6</sub>)과 항진균제 투여 중지 3개월 이후 (T<sub>9</sub>, U<sub>9</sub>)에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

4. Itraconazole 투여군의 이환된 조갑에서 항진균제 투여 후 경과된 기간에 따른 조갑의 성장 속도 비교 (Table 6)

Itraconazole 투여군에서 항진균제 투여 중이던 기간 (I<sub>3</sub>)과 투여 중지 후 3개월간 (I<sub>6</sub>), 항진균제 투여 중이던 기간과 투여 중지 3개월 이후 (I<sub>9</sub>)를 비교하였을 때 유의성을 보였으나 (p<0.05), 투여 중지 후 3개월간 (I<sub>3</sub>)과 투여 중지 3개월 이후 (I<sub>9</sub>)를 비교했을 때는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

5. Terbinafine 투여군의 이환된 조갑에서 항진균제 투여 후 경과된 기간에 따른 조갑의 성장 속도 비교 (Table 7)

**Table 8.** The growth rate of the affected great toenails according to antifungal medication and the passage of time after the withdrawal of antifungal medication in itraconazole and terbinafine group

	Nail growth rate <sup>§</sup> (mm/day)		p-value *
	Itraconazole Tx(I)	Terbinafine Tx(T)	
~ 3 month	0.06172±0.01532	0.06195±0.01953	>0.05
3~6 month	0.07217±0.01420	0.07309±0.01842	>0.05
6 month ~	0.07631±0.01594	0.07585±0.01753	>0.05

<sup>§</sup> Mean ± SD

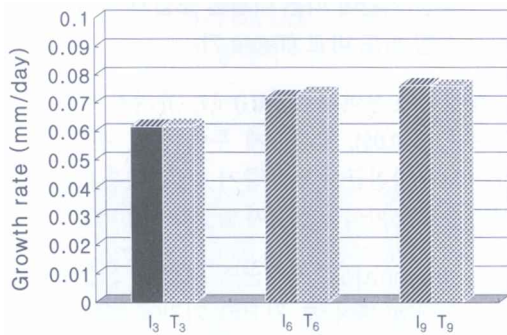
\* By paired t-test between itraconazole and terbinafine group

**Table 9.** The growth rate of the unaffected great toenails according to antifungal medication and the passage of time after the withdrawal of antifungal medication in itraconazole and terbinafine group

	Nail growth rate <sup>§</sup> (mm/day)		p-value *
	Itraconazole Tx(J)	Terbinafine Tx(U)	
~ 3 month	0.08195±0.01494	0.08093±0.01735	>0.05
3~6 month	0.07598±0.01710	0.07684±0.01825	>0.05
6 month ~	0.07721±0.01426	0.07621±0.01624	>0.05

<sup>§</sup> Mean ± SD

\* By paired t-test between itraconazole and terbinafine group



**Fig. 4.** The growth rate of affected great toenails in study II; comparison between itraconazole and terbinafine groups (I<sub>3</sub>, the period of the first 3 months which was the time of antifungal medication in itraconazole group; I<sub>6</sub>, the period of the following three months after stop of antifungal medication in itraconazole group; I<sub>9</sub>, the period after 6 months of initial antifungal medication in itraconazole group; T<sub>3</sub>, the period of the first 3 months which was the time of antifungal medication in terbinafine group; T<sub>6</sub>, the period of the following three months after stop of antifungal medication in terbinafine group; T<sub>9</sub>, the period after 6 months of initial antifungal medication in terbinafine group)

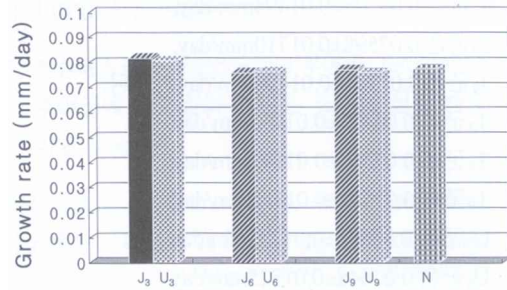
Terbinafine 투여군에서 항진균제 투여 중이던 기간 (I<sub>3</sub>)과 투여 중지 후 3개월간 (I<sub>6</sub>), 항진균제 투여 중이던 기간과 투여 중지 3개월 이후 (I<sub>9</sub>)를 비교 하였을 때 유의성을 보였으나 (p<0.05), 투여 중지 후 3개월간 (I<sub>3</sub>)과 투여 중지 3개월 이후 (I<sub>9</sub>)를 비교 했을 때는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

6. Itraconazole 투여군과 terbinafine 투여군에서 항진균제 투여 후 경과된 기간에 따른 조갑의 성장 속도 비교 (Table 8, Fig. 4)

항진균제 투여중인 3개월간 (I<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>), 항진균제 투여 중지 후 3개월간 (I<sub>6</sub>, T<sub>6</sub>), 그리고 항진균제 투여 중지 3개월 이후 (I<sub>9</sub>, T<sub>9</sub>) 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

7. Itraconazole 투여군과 terbinafine 투여군에서 이환되지 않은 조갑의 항진균제 투여 후 경과된 기간에 따른 조갑의 성장 속도 비교 (Table 9, Fig. 5)

항진균제 투여중인 3개월간 (J<sub>3</sub>, U<sub>3</sub>), 항진균제 투여 중지 후 3개월간 (J<sub>6</sub>, U<sub>6</sub>), 그리고 항진균제 투



**Fig. 5.** The growth rate of unaffected great toenails and normal control in study II; comparison among itraconazole, terbinafine groups and normal control (J<sub>3</sub>, the opposite unaffected toenail of I<sub>3</sub>; J<sub>6</sub>, the opposite unaffected toenail of I<sub>6</sub>; J<sub>9</sub>, the opposite unaffected toenail of I<sub>9</sub>; U<sub>3</sub>, the opposite unaffected toenail of T<sub>3</sub>; U<sub>6</sub>, the opposite unaffected toenail of T<sub>6</sub>; U<sub>9</sub>, the opposite unaffected toenail of T<sub>9</sub>; N, normal control)

여 중지 3개월 이후 (J<sub>9</sub>, U<sub>9</sub>) 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

8. 정상대조군과 itraconazole 투여군, terbinafine 투여군에서 이환되지 않은 조갑의 성장 속도 비교 (Fig. 5)

정상대조군 (N)과 itraconazole 투여군, terbinafine 투여군에서 이환되지 않은 조갑 (J<sub>3</sub>, J<sub>6</sub>, J<sub>9</sub>, U<sub>3</sub>, U<sub>6</sub>, U<sub>9</sub>)의 성장 속도를 각각 비교시 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p>0.05).

## 고 찰

정상 손톱의 성장 속도에 대해 Hillman<sup>7</sup>은 각 손톱에 따라 차이가 있지만 0.07~0.17 mm/day라 하였고, Bean<sup>8</sup>은 0.1~0.123 mm/day라고 보고한 바 있다. 일반적으로 발톱의 성장 속도는 손톱의 성장 속도의 1/2~1/3 정도로 추정되며<sup>9</sup>, 손톱에 비해 발톱의 성장 속도에 관한 연구는 상당히 적은 편이다. 조갑의 성장 속도는 기질 세포의 교체 속도 (turnover rate)에 의해 결정되고<sup>10</sup>, 임신, 온도와 기후, 건선 등과 같은 조갑을 침범하는 질환, 낮과 밤, 연령 등과 같은 여러 가지 내·외적인 요인들이 성장 속도에 영향을 주는 것으로 알려져 있다<sup>11-13</sup>. 또한 Runne<sup>13</sup> 등은 연령, 성별, 계절적 변화, 잦은 외상 등에 따라 성장 속도에 차이가 나타나며 동반된 전신 질환의



유무, 유전적 성향 등도 영향을 미치는 인자라고 하였다. 또한 여러 약제들도 조갑의 성장 속도에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있는데 cyclosporin, levodopa, benoxaprofen, gelatin, biotin, cystine, methionine 등은 조갑의 성장 속도를 증가시키고, methotrexate, azathioprine, heparin, sulfonamide, zidovudine, gold 등은 감소시키는 것으로 알려져 있다<sup>14</sup>. 본 연구에서는 조갑진균증 환자에서 최근 가장 널리 사용되고 있는 항진균제인 itraconazole 과 terbinafine의 투여가 조갑의 성장 속도에 미치는 영향에 대해 알아보려고 하였다.

Itraconazole은 피부사상균과 칸디다 및 각종 molds에 대하여 광범위한 항진균력을 가진 trizaole 유도체의 항진균제로<sup>15</sup>, 진균 세포막의 필수성분인 ergosterol을 합성하는 과정 중 cytochrome P-450 효소인 14- $\alpha$ -demethylase에 작용하여 lanosterol에서 ergosterol을 합성하는 과정을 차단한다. 이로 인해 진균의 세포막에서 ergosterol이 감소하고 lanosterol이 증가하여 세포벽의 기능과 투과성이 변화되어 정진균작용을 나타내게 된다<sup>16</sup>. 이는 imidazole계인 ketoconazole과 달리 진균의 cytochrome P-450에 더욱 선택적으로 작용하고 포유동물의 cytochrome에는 거의 영향이 없어 약제간의 상호작용의 위험을 유의하게 감소시켰다<sup>17</sup>. 그러나 terfenadine, astemizole, simvastatin, lovastatin, midazolam, triazolam, cisapride 등과 같이 사용시에는 혈장내 농도가 증가될 수 있으므로 같이 투여해서는 안된다. Itraconazole은 단백질에 견고하게 결합하고 높은 지질 친화성을 가지며 조직으로부터 천천히 제거되어 투약 중지 후에도 치료 효능이 지속된다. 또한 각화된 조직에 강한 친화력이 있어 조갑에서 높은 농도를 유지할 수 있다<sup>18</sup>.

Terbinafine은 피부사상균, 효모균 및 mold에 대한 광범위한 항진균력을 갖는 allylamine계의 항진균제로, itraconazole과 달리 ergosterol의 생합성 과정 중 초기 단계에 관여하는 squalene epoxidase 효소의 작용을 억제함으로써 세포막내 ergosterol을 감소시키고 세포내에 squalene의 축적을 일으켜 진균세포에 독성을 유발하여 살진균작용을 나타낸다<sup>19</sup>. 이는 itraconazole과 달리 cytochrome P-450과 상호작용을 하지 않음으로 itraconazole에 비해 다

른 약제들과 상호 작용의 위험이 적다. Itraconazole과 유사하게 높은 지질 친화성을 가지고 각화된 세포를 잘 투과하여 조갑판에 축적 된다<sup>20</sup>.

저자들은 양쪽 첫 번째 발톱 중 한쪽에만 원위 조갑하 조갑진균증이 있는 환자를 대상으로 주기적으로 양쪽 조갑의 성장 속도를 비교해 보았던 이전의 연구에서 한 엄지발톱 전체 면적의 50% 이상이 조갑진균증에 이환되었을 경우에는 정상발톱보다 성장 속도가 유의하게 저하되어 있었으나, 50%미만이 이환되었을 때에는 정상발톱과 유의한 차이를 보이지 않아 조갑진균증에 이환된 발톱의 면적에 따라 성장속도가 달라짐을 관찰할 수 있었다<sup>21</sup>. 이러한 결과는 또한 이번의 연구에서 itraconazole 투여군과 terbinafine 투여군 모두에서 유사하게 관찰되었다. 조갑의 성장 속도가 조갑진균증에 이환된 발톱의 면적에 의존한다는 것을 설명하기 위해서는 조갑 성장에서 조갑상의 역할을 이해해야 한다. Johnson<sup>22,23</sup>등은 조갑기질 뿐만 아니라 조갑상도 조갑 성장에 기여한다고 주장하였다. 예전에는 조갑판은 조갑상 위에서 미끄러진다고 믿었으나, Egawa<sup>24</sup> 등은 조갑판이 carcinoembryonic antigen family와 같은 일부 부착 분자 (adhesion molecule)에 의해 조갑상에 견고하게 부착되어 있다고 기술하였으며, 최근에는 조갑상이 조갑판에 부착되어 같이 이동하고 있다고 입증되었다<sup>25</sup>. 조갑이 조갑진균증에 이환되면 조갑상의 케라틴 발현이 변하고 이것이 조갑진균증 환자에서 조갑하 과각화증을 일으킨다<sup>26-27</sup>. 그래서 조갑진균증에 이환되면 조갑상은 케라틴 발현의 변화와 동반하여 이동성을 잃어버리게 되어서 조갑의 성장속도가 느려지게 된다.

본 연구의 study I에서 itraconazole과 terbinafine 투여 후 조갑진균증 이환 영역이 엄지발톱 전체 면적의 50% 이상이었던 기간, 50% 미만이 되었던 기간, 정상화된 이후의 조갑 성장 속도를 각각 비교 시 두 약제 사이에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 조갑진균증에 이환되지 않은 반대편의 정상 조갑에서도 약제의 투여에 의한 조갑 성장 속도의 유의한 차이는 없었으며, 정상대조군의 조갑 성장 속도와의 유의한 차이는 없었다.

Study II에서 항진균제를 투여하는 3개월간의 기

간, 그 후 항진균제 중단 후 6개월까지, 6개월 이후의 기간으로 나누어 조갑의 성장속도를 측정하였을 때 두 약제 사이에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 조갑진균증에 이환되지 않은 반대편의 정상 조갑에서도 약제의 투여 및 그 후의 경과된 기간에 따른 조갑 성장 속도의 유의한 차이는 없었으며, 정상대조군의 조갑 성장 속도와도 유의한 차이는 없었다.

특이한 점은 통계적인 유의성은 보이지 않았으나 study I의 itraconazole 투여군과 terbinafine 투여군 모두에서 조갑진균증에 이환되지 않은 발톱에서 반대편 발톱의 이환된 면적이 50% 이상이었던 기간의 발톱 성장 속도가 50% 미만이었다는 기간 및 정상화된 후에 비해 빨랐으며, 이환된 발톱이 점차 정상화되면서 성장 속도가 느려져 이환된 발톱이 정상화된 이후에는 양쪽 발톱의 성장 속도가 비슷해졌다는 사실이다. 또한 study II의 두 군 모두에서도 역시 통계적인 유의성을 보이지는 않았으나 조갑진균증에 이환되지 않은 발톱에서 항진균제 투여 기간 동안이 그 후의 기간에 비해 발톱의 성장 속도가 빨랐으며, 그 후의 기간에서는 성장속도가 느려져 양쪽의 성장속도가 비슷해졌다는 점이다. 이환된 조갑의 면적이 50% 이상이었다는 기간은 항진균제 투여 기간과 비슷하며 두 약제 모두 3-6개월간의 조갑 잔류 기간을 보이는 약제이므로 약제에 의해 조갑의 성장 속도가 빨라졌을 가능성을 고려해 볼 수 있겠다. Donker<sup>28</sup> 등은 itraconazole 펄스 요법에 조갑의 beading을 관찰하고 조갑의 성장 속도 증가에 의해 발생하였을 가능성을 제시하였고, Luyten<sup>29</sup> 등은 황색조갑증후군 환자에서 itraconazole 펄스 요법 후 조갑 성장 속도의 증가를 관찰하였으며, 이는 조갑 기질 세포의 활동성의 증가에 의한 것으로 추정하였다. 그러나, itraconazole 투여군이나 terbinafine 투여군 모두에서 약물 투여기간 중에 발톱의 성장속도가 증가되었으며 이 두군 간에 발톱 성장속도는 유의한 차이를 보이지 않아 약제에 의하였을 가능성 외에 조갑진균증에 이환되었을 경우 조갑의 성장 속도가 느려진 것에 대해 이를 교정하기 위한 생체의 어떤 반응으로 반대편의 정상 조갑의 성장 속도가 빨라졌을 수도 있을 것으로 생각된다.

이를 명확히 하기 위해 앞으로 조갑진균증 환자에서 약제 투여 전과 투여 이후의 조갑 성장 속도의 비교가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 항진균제 투여 전의 조갑 성장 속도를 측정하였으나 그 기간이 1~2주 정도로 너무 짧아 오차가 심해 연구에 포함시키지는 않았으며, 항진균제 투여 전에 좀더 장기간동안 조갑 성장 속도의 측정이 필요할 것으로 생각된다. 또한 정상 대조군에서 약제 투여 전, 후의 조갑 성장 속도의 비교도 필요할 것으로 생각되며, 좀더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각된다.

## 결 론

저자들은 2000년 4월부터 2003년 3월까지 한양대학교 구리병원에 내원하여 조갑진균증으로 진단받고 치료중인 환자 가운데 양쪽 첫 번째 발톱 중 한쪽에만 진균에 감염된 환자 41명을 대상으로 21명은 itraconazole, 20명은 terbinafine을 투여 후 조갑의 성장 속도를 비교하였고, 또한 정상대조군 36명과도 조갑의 성장 속도를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 조갑진균증의 발톱 침범 정도에 따라 50% 이상이었다는 시기, 50% 미만이 되었을 때, 정상화되었을 때로 나누어 조갑진균증 환자의 이환되지 않은 정상 발톱과 비교해 본 결과, itraconazole 투여군과 terbinafine 투여군 모두에서 정상 발톱과 침범된 면적이 50% 미만이었다는 시기 및 정상화된 이후의 병변부 발톱의 성장 속도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 ( $p>0.05$ ), 침범된 면적이 50% 이상이었다는 시기에는 정상 발톱에 비해 병변부 발톱에서 성장 속도가 저하되어 있었다 ( $p<0.05$ ).
2. 조갑진균증의 발톱 침범 정도에 따라 itraconazole 투여군과 terbinafine 투여군 사이에 조갑의 성장 속도를 비교한 결과 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $p>0.05$ ). 이는 또한 조갑진균증에 이환되지 않은 반대편의 정상 발톱에서도 조갑 성장 속도의 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $p>0.05$ ).
3. 항진균제 투여 기간인 3개월과 그 후 3개월인 6개월까지, 6개월 이후로 나누어 조갑진균증 환자와 이환되지 않은 정상 발톱과 비교해 본 결과, itra-

conazole 투여군과 terbinafine 투여군 모두에서 항진균제 투여 기간인 3개월 동안은 정상 발톱에 비해 병변부 발톱의 성장 속도가 저하되어 있었으나 ( $p<0.05$ ), 약제를 투여하지 않는 기간에서는 정상 발톱과 병변부 발톱의 성장속도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $p>0.05$ ).

4. 항진균제 투여 기간과 그 후의 경과된 기간에 따른 itraconazole 투여군과 terbinafine 투여군 사이에 병변부 조갑의 성장 속도를 비교한 결과 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $p>0.05$ ). 이는 또한 조갑진균증에 이환되지 않은 반대편의 정상 발톱에서도 조갑 성장 속도의 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $p>0.05$ ).

5. 환자군의 조갑진균증에 이환되지 않은 발톱과 정상대조군의 정상 발톱의 성장 속도 비교시 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $p>0.05$ ).

이상의 결과를 종합하여 볼 때 조갑 성장 속도는 조갑진균증의 침범 정도가 50% 이상으로 심한 군에서 대조군보다 감소되어 있었고, 3개월간 약제를 투여하는 기간 중에도 대조군보다 감소되어 있었으나 항진균제를 투여하여 병변부위가 50% 이하로 감소함에 따라 조갑 성장 속도가 정상화되었다. 이는 항진균제의 경구 투여에 의하여 조갑 및 조상이 정상화된 것에 의한다고 생각되나, 조갑 성장 속도의 정상화는 투여 약제에 따라 차이가 없었다.

## 참 고 문 헌

- Haneke E. Fungal infections of the nail. *Sermin Dermatol* 1991; 10: 41-53
- Scher RK. Onychomycosis is more than a cosmetic problem. *Br J Dermatol* 1994; 130(Suppl 43): 15
- Elewski BE, Charif MA, Daniel CR III. Onychomycosis. In: Scher RK, Daniel CR III, editors. *Nails: diagnosis, treatment, surgery*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1997: 151-162
- Chiritescu MM, Chiritescu ME, Scher RK. Newer systemic antifungal drugs for treatment of onychomycosis. *Clin Podiatr Med Surg* 1996; 13: 741-758
- Lubeck P, Patrick DL, McNulty P, Fifer SK, Birnbaum J. Quality of life of persons with onychomycosis. *Qual Life Res* 1993; 2: 341-348
- Hull PR. Onychomycosis - treatment, relapse and re-infection. *Dermatology* 1997; 194(Suppl 1): 7-9
- Hillman RW. Fingernail growth in the human subject. *Human Biol* 1955; 27: 274-283
- Bean WB. Nail growth: thirty-five years of observation. *Arch Intern Med* 1980; 140: 73-76
- Samman PD. *The nails in disease*. 2nd ed. London: Heinemann Medical Books. 1972
- Dawber RPR, Baran R. Nail growth. *Cutis* 1987; 39: 99-103
- Zias N. *The nail in health and disease*. 2nd ed. Connecticut: Appleton & Lange. 1990: 11
- Donovan KM. Antarctic environment and nail growth. *Br J Dermatol* 1977; 96: 507-510
- Runne U, Orfanos CE. The human nail: structure, growth & pathological changes. *Curr probl Dermatol* 1981; 9: 102-149
- Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR, Haneke E, Tosti A. *Diseases of the nails and their management*. 3rd ed. Blackwell Science. 2001: 302-329
- Cutsem JV, Gerven FV, Janssen PAJ. Activity of orally, topically, and parenterally administered itraconazole in the treatment of superficial and deep mycoses: animal models. *Rev Infec Dis* 1987; 9(Suppl 1): S12-S32
- Gupta AK, Scher PK, De Doncker P. Current management of onychomycosis: an overview. *Dermatol Clin* 1997; 15: 121-135
- Cautern HV, Heykants J, Coster RD. Itraconazole: pharmacologic studies in animals and humans. *Rev Infec Dis* 1987; 9(Suppl 1): S43-S46
- Elewski BE, Hay RJ. Update on the management of onychomycosis: highlights on the Third Annual International Summit in Cutaneous Antifungal Therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 305-313
- Scher RK. Onychomycosis: therapeutic update. *J*

- Am Acad Dermatol 1999; 40: S21-S26
20. Faergemann J, Zehender H, Jones T, Maibach I. Terbinafine levels in serum, stratum corneum, dermis-epidermis(without stratum corneum), hair, sebum and eccrine sweat. Acta Derm Venereol 1991 ; 71: 322-326
  21. 박종민, 권상진, 유희준. 조갑진균증 환자에서 정상 발톱과 병변부 발톱의 성장속도 비교. 의진균지 2000; 5: 173-178
  22. Johnson M, Shuster S. Ventral nail contribution to the nail plate is continuous along the length of the nail bed. Br J Dermatol 1990; 123: 825
  23. Johnson M, Comaish JS, Shuster S. Nail is produced by the normal nail bed: a controversy resolved. Br J Dermatol 1991; 125: 27-29
  24. Egawa K, Kuroki M, Inoue Y, Ono T. Nail bed keratinocytes express an antigen of the carcinoembryonic antigen family. Br J Dermatol 2000; 143: 79-83
  25. Ogo K. Does the nail bed really regenerate? Plastic and reconstructive surgery 1987; 80: 445-447
  26. de Baker D, Wojnarowska F, Sviland L, Westgte GE, Dawber RP, Leigh IM. Keratin expression in the normal nail unit: markers of regional differentiation. Br J Dermatol 2000; 142: 89-96
  27. de Berker D, Sviland L, Angus B. Suprabasal keratin expression in the nail bed: a marker of dystrophic nail differentiation. Br J Dermatol 1995; 133 (Suppl 45): 16
  28. de Donker P, Pierad GE. Acquired nail beading in patients receiving itraconazole: a possible indicator of faster nail growth? A study using optical profilometry. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 404-406
  29. Luyten C, Andre J, Walzdevens C, de Donker P. Yellow nail syndrome and onychomycosis. Experience with itraconazole pulse therapy combined with vitamine E. Dermatol 1996; 192: 406-408
-