

손발톱진균증의 전신 항진균제

인제대학교 의과대학 피부과학교실¹, 해운대진피부과²

김효진^{1†} · 박소희¹ · 김기홍²

= Abstract =

Systemic Antifungal Drugs for Onychomycosis

Hyojin Kim^{1†}, So Hee Park¹ and Ki Hong Kim²

Department of Dermatology, College of Medicine, Inje University¹,
Jin Dermatology Clinic², Busan, Korea

Onychomycosis is a common disease that requires appropriate management. Systemic antifungal agents are current standard for onychomycosis treatment. Considering high recurrence rate, selection of the systemic antifungal agent should be based primarily on the causative organism, the potential adverse effects and the risk of drug interactions. Herein, we reviewed systemic antifungal agent for onychomycosis.

[Korean J Med Mycol 2016; 21(4): 105-110]

Key Words: Fluconazole, Itraconazole, Onychomycosis, Terbinafine

서 론

손발톱진균증은 피부사상균, 칸디다, 비피부사상균성 사상균에 의해 손발톱이 감염되어 손발톱 판변색, 손발톱박리, 손발톱비후 등의 형태로 나타난다. 손발톱진균증은 손발톱에서 발생하는 질환의 50%를 차지하며¹ 표재성 진균감염증에서도 차지하는 비율이 증가하는 추세이다². 한국인에게 흔하게 발생하는 질환이며 최근 연구에서 37년간 *Trichophyton(T.) rubrum*에 의한 표재성 진균감염증의 약 22.9%를 차지하였고 1970년대 이후 점

차 증가하는 추세를 보였다³.

손발톱진균증은 미용상의 문제뿐 아니라 삶의 질에도 큰 영향을 준다⁴. 감염된 손발톱을 치료하지 않으면 진균의 저장소로서 다른 부위 혹은 다른 사람으로의 감염을 유발할 수 있다. 뿐만 아니라 피부의 구조적 완전성(integrity)를 파괴하여 세균감염의 위험성을 높이게 된다. 진균 항원에 대한 감각은 천식과 같은 호흡기 질환과 아토피 피부염, 두드러기, 결절 홍반과 같은 피부질환에도 영향을 미친다⁵. 신발을 신거나 걷는데 지장을 초래할 수 있으며 낮은 자존감과 연관되기도 한다⁶.

Received: December 4, 2016, Revised: December 6, 2016, Accepted: December 11, 2016

[†]Corresponding author: Hyojin Kim, Department of Dermatology, College of Medicine, Inje University, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan, 47392, Korea.

Tel: +82-51-890-6135, Fax: +82-51-897-6391, e-mail: pituitarygland@hanmail.net

Copyright©2016 by The Korean Society for Medical Mycology (pISSN:1226-4709, eISSN:2465-8278). All right reserved.

©This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. <http://www.ksmm.org>

Table 1. Indication of systemic antifungal drugs in German and British guidelines for onychomycosis

German ⁸	British ⁵
1. Distal subungual onychomycosis affecting - ≥ 50 % of the nail including the matrix area - more than two nails	Except for the indication of monotherapy with topical antifungals described below
2. Proximal subungual onychomycosis	1. WSO (except in transverse or striate infections)
3. "Deep" white superficial onychomycosis (WSO)	2. Early distal lateral subungual onychomycosis (except in the presence of longitudinal streaks) when < 80% of the nail plate is affected with lack of involvement of the lunula
4. Patients not responding after six months of topical monotherapy alone	3. Contraindication for systemic antifungals

손발톱진균증에서는 전신 항진균제 투여가 치료의 원칙이다. 경구제의 효과가 국소도포제보다 좋기 때문에 초기병변, 손발톱판 표재성 감염, 경구제가 금기인 경우를 제외하고는 경구제 투여가 필요하다. 2000년대 유럽가이드라인에서는 국소도포제의 적응증을 경증 혹은 중등도의 감염(손발톱판 원위부 50% 이하가 감염)이 손발톱바탕질 침범없이 3~4개의 손발톱에 국한된 경우에만 국한시켰고 손발톱바탕질이 침범되거나 손발톱판 50%를 넘는 경우는 경구제 치료를 권장하였다⁷. 독일과 영국의 손발톱진균증 치료지침에서는 경구제 치료의 적응증으로 Table 1과 같이 제시하고 있다^{5,8,9}.

경구제의 선택에 있어서 원인균, 효과, 부작용, 약물상호작용 등을 고려해야 한다¹⁰. 손발톱진균증에 대해 가장 많이 사용되는 약제는 알릴아민 계열의 터비나핀과 트리아졸 계열의 이트라코나졸이다. 트리아졸 계열의 플루코나졸은 손발톱진균증 치료에 대해서 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 승인은 받지 못하였지만 3차 약제로 많이 사용되고 있다. 그리세오폴빈(griseofulvin)은 손발톱진균증에 처음 승인된 경구제로 많이 사용되었으나 케라틴에 대한 친화력(affinity)이 낮아 효과가 적고 장기간 사용해야 하므로 이트라코나졸과 터비나핀으로 대체되어 최근에는 잘 사용하지 않는다¹¹. 케토코나졸은 간독

성으로 인해 경구제로는 사용되지 않는다. 본고에서는 최근 가장 많이 사용되는 경구제인 터비나핀, 이트라코나졸, 플루코나졸에 대해 자세히 살펴보고자 한다¹².

터비나핀

터비나핀은 손발톱진균증 치료에 대한 가장 효과적인 경구 항진균제이다^{5,10}. 터비나핀은 알릴아민 계열의 항진균제로 스쿠알렌 에폭시다제(squalene epoxidase)를 억제함으로써 효과를 나타내는데, 세포 내에 스쿠알렌(squalene)이 축적됨으로써 살진균작용(fungicidal effect)을 나타내고 에르고스테롤 합성저해를 통해 정진균작용(fungistatic effect)을 보인다¹³.

터비나핀은 피부사상균, 특히 *T. rubrum*과 *T. mentagrophytes*에 대해 강한 살진균작용을 가지지만, 칸디다에 대한 정진균작용은 트리아졸 계열의 항진균제보다 약하다¹⁴. 피부사상균에 의한 손발톱진균증에서는 1차 선택약제이며, 경구 혈당강하제와의 약물상호작용이 없으므로 당뇨병환자에서 안전하게 사용할 수 있는 약제이다¹⁵.

터비나핀은 연속요법으로 치료한다. 손발톱진균증에서 1일 250 mg를 6주, 발톱진균증에서 1일 250 mg를 12주간 사용하며 각각은 FDA의 승인을 받은 치료 용법이다^{5,10,15}. 손발톱진균증에 대해서 6주간 치료하였을 때 치료 시작 후 24주에 79%에서

Table 2. List of drugs showing changes in plasma concentration by systemic antifungal agents

Drugs that may have their plasma concentrations increased by terbinafine	Drugs that may have their plasma concentrations increased by itraconazole	Drugs that may have their plasma concentrations increased by fluconazole
Beta blockers	Analgesics	Antidiabetics
Antiarrhythmics (class 1C)	Antiarrhythmics	Anticoagulants
Tricyclic antidepressants,	Antibacterials	Anticonvulsants
Selective serotonin reuptake inhibitors	Anticoagulants/Antiplatelet drugs	Immunosuppressants
Monoamine oxidase inhibitors	Anticonvulsants	Antirhematics
	Antidiabetics	
	Antineoplastics	
	Antipsychotics	
	Beta blockers	
	Calcium channel blockers	
	Gastrointestinal drugs	
	Antihyperlipidemic drugs	
	Drugs that may have their plasma concentrations decreased by itraconazole	
	Analgesics (meloxicam)	

진균학적 완치(mycologic cure: KOH 음성, 배양검사 음성이 동시에 확인되는 경우)를 보였고, 59%에서 완치(complete cure: 임상적 완치(clinical cure)와 진균학적 완치가 동시에 이루어지는 경우)되었다. 발톱진균증에 대해서 터비나핀 1일 250 mg로 12주간 치료하였을 때, 치료 시작 후 48주에 70%에서 진균학적 완치를 보였고, 38%에서 완치되었다. 완치를 보인 발톱진균증에 대해 1년 이상 경과관찰을 했을 때 15%에서 재발되었다¹⁶. 메타분석상 손발톱진균증에서 터비나핀이 이트라코나졸 주기요법 혹은 연속요법보다는 진균학적 재발이 적었다¹⁷.

간에서 cytochrome P450 2D6을 통해 대사되므로 이 경로로 대사되는 약제에 영향을 줄 수 있다 (Table 2). 약 70%는 소변을 통해 배설이 되므로 사구체 여과율이 50 ml/min 이하인 경우 용량조절이 필요하다. 터비나핀은 비교적 내약성(tolerability)이 좋고, 이트라코나졸에 비해 약물상호작용이 상대적으로 적은 편이다. 터비나핀 복용 후 나타나는 흔한 유해반응(adverse reaction)은 두통,

위장관 증상이며, 일부에서 간부전, 미각/후각 이상, 호중구 감소, 스티븐스존슨 증후군이 발생할 수 있고 전신성 혹은 피부 홍반성 루푸스가 악화될 수 있다. 특히 간독성은 기저간질환 동반여부와 관계없이 나타나지만, 동반된 경우 더 심하게 나타날 수 있다. 터비나핀에 대한 과민성은 사용 금기사항이며, 최근에는 활동성 혹은 만성 간염에서의 터비나핀 사용도 금기사항으로 추가되었다¹⁶.

이트라코나졸

이트라코나졸은 트리아졸 계열의 항진균제로 14-알파-디메틸라아제(14-alpha-demethylase)를 억제하여 진균 세포막형성에 필요한 에르고스테롤 합성을 저해한다. 피부사상균, 효모균, 일부 비피부사상균성 사상균에 대해 주로 정진균작용을 나타내며 최소억제농도(minimum inhibitory concentration) 이상의 농도에서는 살진균작용을 나타내기도 한다¹⁴. 터비나핀과 비교했을 때 피부사상균에 대해서는 효과가 떨어지고 효모균에 대해서는 더 좋은 효과를 나타낸다. 피부사상균에 대해서는

터비나핀이 우월한 항진균작용을 보이지만 그 이외의 다양한 진균류에 대해서는 이트라코나졸이 더 나은 항진균작용을 보였다. 플루코나졸과 비교해서는 대부분의 진균류에 대해 더 좋은 효과를 나타낸다¹⁸. 이트라코나졸은 비피부사상균성 사상균 혹은 칸디다균에 의한 손발톱진균증이나 여러 균종이 혼합 감염된 경우에 우선적으로 사용할 수 있다¹⁵.

이트라코나졸은 연속요법과 주기요법으로 치료한다. 이트라코나졸은 케라틴에 대한 높은 친화력을 보인다¹⁹. 복용 시작 후 7일째 손발톱에서 검출되고 복용 중단 후에도 6~9개월간 유지되므로 간헐적인 복용으로도 연속복용과 비슷한 효과를 기대할 수 있다²⁰. 연속요법은 1일 200 mg을 사용하는데 손톱진균증에는 8주, 발톱진균증에는 12주간 사용한다. 주기요법은 1주기가 1주간 1일 400 mg을 사용하고 3주간 쉬게 되는데, 손톱진균증에는 2주기, 발톱진균증에는 3주기 경우 투여한다. 손톱진균증에 대해서는 2주기의 주기요법, 발톱진균증에 대해서는 3개월간의 연속요법이 FDA에서 승인된 용법이다^{5,10,15}.

발톱진균증에 대해서 이트라코나졸 연속요법으로 12주간 치료했을 때 54%에서 진균학적 완치, 14%에서 완치를 보였다. 발톱진균증에 대해 이트라코나졸 주기요법을 각각 3, 4회로 치료하였을 때 72주째 38%, 49%의 진균학적 완치율, 23%, 26%의 완치율을 보였다¹⁹. 손톱진균증에 대해 주기요법을 2회 치료하였을 때 진균학적 완치, 완치가 각각 61%, 47%에서 나타났다²¹.

이트라코나졸은 산성 pH에서 흡수가 잘 되므로 음식과 같이 복용하는 것이 흡수에 도움이 된다. 제산제를 사용하는 경우 흡수가 저해될 수 있으므로 이트라코나졸 복용 이후 최소 2시간이 경과 후 복용하는 것이 좋으며 무염산증(achlorhydria)이 있는 경우 탄산음료(non-diet cola beverage)를 같이 복용하면 흡수가 증가된다²¹. 그리고 이트라코나졸은 간에서 cytochrome P450 3A4에 의해 대사되므로 이 경로로 대사되는 약제에 영향을 줄 수 있다(Table 2). 이트라코나졸의 35%는 소변으로,

54%는 대변으로 배출된다.

이트라코나졸 복용 후 일어날 수 있는 흔한 유해반응은 위장관 증상, 두통과 간효소 수치 상승이다. 무증상의 간기능 이상은 연속요법(3%)에 비해 주기요법(1.9%)에서 적게 나타난다²². 복용이전 간기능 이상의 병력이 있는 경우, 연속요법을 1개월 이상 시행하는 경우, 간독성의 가능성이 있는 약제와 같이 복용하는 경우에는 간기능검사의 모니터링이 필요하다⁵. 또한 이트라코나졸은 QT 간격을 늘일 수 있으므로 주의하여야 한다. 이트라코나졸과 약물상호작용이 있는 약제와의 동시 복용은 금기이며 울혈성심부전과 같은 심실부전에서 사용해서는 안된다^{21,22}.

플루코나졸

플루코나졸은 합성 트리아졸 계열의 항진균제 가운데 가장 먼저 사용되었다²³. 14-알파-디메틸라아제를 억제하여 정진균작용을 나타낸다. 반감기가 25~30시간으로 길어 주1회 복용법이 가능하여 환자의 순응도가 개선될 수 있다. 반면 손발톱의 잔류약물농도가 이트라코나졸이나 터비나핀에 비해 낮아 손발톱판이 정상화될 때까지 복용하여야 한다. 플루코나졸은 3차약제로 터비나핀, 이트라코나졸로 치료가 되지 않은 경우 혹은 금기인 경우에 고려할 수 있다¹⁵.

손발톱진균증에서 플루코나졸을 주1회 150 mg로 사용하는 경우 최소 6개월은 사용해야 한다²⁴. 손톱진균증에 대해서 플루코나졸을 주1회 150 mg로 6~9개월간, 발톱진균증에 대해서는 9~18개월간 사용한다. 손발톱진균증에 대해서는 FDA 승인을 받지 못하였지만 유럽에서는 승인받았다. 발톱진균증에 대해 플루코나졸을 주1회 150 mg로 12개월간 사용하였을 때, 치료 종료 시 28%에서 임상적 완치(clinical cure), 47%에서 진균학적 완치를 보였고, 치료종료 6개월 후에는 임상적 완치와 진균학적 완치가 각각 37%, 53%에서 나타났다²⁵.

플루코나졸은 간에서 cytochrome P450 2C9, 2C19에 의해 주로 대사되고(potent inhibitor) cytochrome P450 3A4에 의해서도 일부 대사가 이루어 지므로

(moderate inhibitor), 이 경로로 대사되는 약제에 영향을 줄 수 있다(Table 2). 주로 소변을 통해 배출되기 때문에 사구체 여과율이 50 ml/min 이하인 경우 용량조절이 필요하다. 흔한 유해반응은 두통, 소화기 증상이며, 플루코나졸에 대한 과민반응이 있는 경우에는 금기이다²³.

결 론

손발톱진균증은 다양한 원인균주에 의해 발생하며 다양한 임상양상을 가지므로 개별화된 적절한 치료방법이 고려되어야 한다. 임상적 소견과 KOH 검사, 진균배양검사를 통해 정확한 진단이 선행되어야 하고, 손발톱진균증의 임상적 분류, 손발톱판의 침범정도(범위, 개수)에 따라 경구제 치료의 필요성 여부를 결정하여야 한다. 경구제가 필요한 경우 원인균주, 환자의 동반질환, 복용약제와 경구항진균제의 특징을 고려하여 적절한 약제를 선택하고 약에 대한 순응도, 치료반응, 약제에 대한 유해반응을 정기적으로 관찰함으로써 안전하게 보다 나은 치료결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

Conflict of interest

In relation to this article, I declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- Schieke SM, Garg A. Superficial fungal infection. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2012:2277-2328
- Hwang SM, Kim DM, Suh MK, Kwon KS, Kim KH, Ro BI, et al. Epidemiologic survey of onychomycosis in Koreans: multicenter study. Korean J Med Mycol 2011;16:35-43
- Lee WJ, Kim SL, Jang YH, Lee SJ, Kim DW, Bang YJ, et al. Increasing prevalence of *Trichophyton rubrum* identified through an analysis of 115,846 cases over the last 37 years. J Korean Med Sci 2015; 30:639-643
- Elewski BE. Onychomycosis. Treatment, quality of life, and economic issues. Am J Clin Dermatol 2000; 1:19-26
- Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British association of dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. Brit J Dermatol 2014;171:937-958
- Thomas J, Jacobson GA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, Sharpe C. Toenail onychomycosis: an important global disease burden. J Clin Pharm Ther 2010;35:497-519
- Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Treatment options-development of consensus guidelines. J Eur Acad Dermatol Venerol 2005;19:25-33
- Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A. Today's treatments options for onychomycosis. J Dtsch Dermatol Ges 2010;8:875-879
- Hay RJ, Baran R. Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. J Am Acad Dermatol 2011;65:1219-1227
- Rosen T, Stein Gold LF. Antifungal drugs for onychomycosis: efficacy, safety, and mechanisms of action. Semin Cutan Med Surg 2016;35:S51-S55
- Gupta AK, Ryder JE. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. Dermatol Clin 2003;21:469-479
- Gupta AK, Shear NH. A risk-benefit assessment of the newer oral antifungal agents used to treat onychomycosis. Drug Saf 2000;22:33-52
- Van Duyn Graham L, Elewski BE. Recent updates in oral terbinafine: its use in onychomycosis and tinea capitis in the US. Mycoses 2011;54:e679-e685
- Bueno JG, Martinez C, Zapata B, Sanclemente G, Gallego M, Mesa AC. *In vitro* activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole and terbinafine against fungi causing onychomycosis. Clin Exp Dermatol

- 2010;35:658-663
15. Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. Therapy for the treatment of onychomycosis. *Clin Dermatol* 2013;31: 544-554
 16. Lamisil[®] (terbinafine) [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2016
 17. Yin Z, Xu J, Luo D. A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. *J Dermatolog Treat* 2012;23:449-452
 18. Gupta AK, Kohl Y, Batra R. *In vitro* activities of posaconazole, ravuconazole, terbinafine, itraconazole and fluconazole against dermatophyte, yeast and non-dermatophyte species. *Med Mycol* 2005;43:179-185
 19. Sobue S, Sekiguchi K, Nabeshima T. Intracutaneous distributions of fluconazole, itraconazole, and griseofulvin in guinea pigs and binding to human stratum corneum. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48: 216-223
 20. Debruyne D, Coquerel A. Pharmacokinetics of anti-fungal agents in onychomycoses. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:441-472
 21. Sporanox[®] (itraconazole) [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2015
 22. Gupta A, Lambert J, Revuz J, Shear N. Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycoses. *Eur J Dermatol* 2001;11:6-10
 23. Diflucan[®] (fluconazole) [package insert]. New York, NY: Roerig, Division of Pfizer Inc; 2014.
 24. Gupta AK, Drummond-Main C, Paquet M. Evidence-based optimal fluconazole dosing regimen for onychomycosis treatment. *J Dermatolog Treat* 2013;24:75-80
 25. Scher RK, Breneman D, Rich P, Savin RC, Feingold DS, Konnikov N, et al. Once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S77-S86
-