

백선의 약물요법

Drug Therapy of Dermatophytosis

오 병 호 · 안 규 중 | 건국의학전문대학원 피부과 | Byung Ho Oh, MD · Kyu Joong Ahn, MD

Department Dermatology, Konkuk University College of Medicine

E-mail : 20070178@kuh.ac.kr · kjahn@kuh.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(11): 1109 - 1114

Abstract

Dermatophytosis is a superficial infection caused by dermatophytes, a group of taxonomically related fungi. Dermatophytes have the ability to form molecular attachments to keratin, use it as a source of nutrients, and then colonize keratinized tissues, including the stratum corneum of the epidermis, hair, nails, and the horny tissues of animals. For an effective treatment of dermatophytosis, antifungal agents must be able to reach dermatophytes in the keratin layer. The concentration of these drugs must also be maintained above therapeutic level for a sustained period of time. Newer oral antifungal agents, itraconazole, terbinafine, and fluconazole are widely used because of the improved therapeutic efficacy and an acceptable adverse effects profile. However, the drugs have different amount of the dose and period of administration, and the interaction of each individual agent is unique in each type of drugs. Therefore, an extreme caution must be exercised during the prescription of these antifungal agents.

Keywords: Dermatophytosis; Antifungal agents; Guideline

핵심용어: 백선; 항진균제; 가이드라인

서론

백선은 피부사상균에 의한 표재성 감염의 총칭이다. 피부사상균은 표피의 각질층, 모발, 손톱 및 발톱 등 각질에 기생하며, 이를 영양분으로 하여 생활하는 진균으로 이들 각질에 감염을 일으켜 병변이 발생한다. 발생부위에 따라 두부 백선, 체부 백선, 완선, 수발 백선, 안면 백선, 수부 백선, 족부 백선, 조갑 백선 등으로 분류하며, 침범부위의 각질층 두께 등 생리학적 특성이 임상적 증상과 이와 연관된 치료방법 및 치료기간에 영향을 미친다.

피부사상균의 감염 중 가장 많은 것은 족부 백선(무좀)으로 전체 백선의 33~40%를 차지하며 20대에서 40대 사이에

가장 많고 소아에서는 드물게 발생한다. 1950년대에는 상대적으로 발생빈도가 낮았으나 생활양식이 바뀌면서 항상 구두와 양말을 신고 생활하는 시간이 많아지면서 이로 인해 발의 습도가 유지되는 시간이 길어지므로 감염률이 높아지고 있다. 주요 감염 경로는 목욕탕, 수영장 등 사람이 많이 모이는 곳에서 피부사상균에 감염된 환자에게서 떨어져 나온 인설을 통해 다른 사람의 발로 전염되는 것이며, 한번 감염된 사람은 다시 자신의 가족에게 옮기는 경로를 거치게 된다. 백선의 유병률은 계층과 인구군에 따라 다양하게 보고되고 있으며, 족부백선의 경우 36.5%로 추정되고 있다(1). 또한, 족부백선의 경우 조갑백선이나 완선과 중복감염되어 나타나는 형태가 많은 것으로 보고된 바 있다(2).

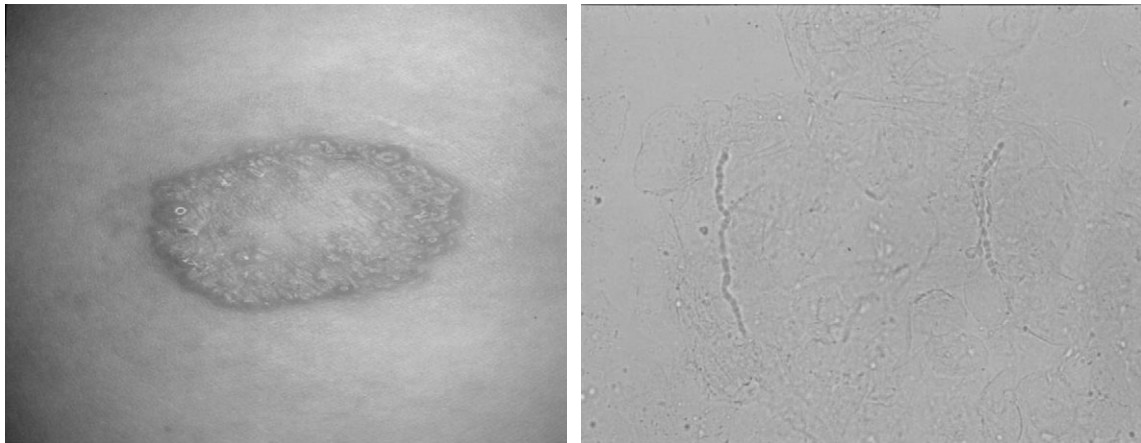


Figure 1. A typical dermatophytic lesion and hyphae.

백선의 이해

1. 피부사상균의 기원과 분류

백선의 원인 진균인 피부사상균은 그 기원을 토양으로 보는 견해가 있다. 토양에 사람 또는 동물로부터 떨어진 각질을 분해하며 생존하던 각질 친화적 진균이 일부 토양친화성 피부사상균으로 진화하였고 이 중 일부가 동물 피부로 토양과 함께 접촉하여 동물 피부의 각질에 적응하면서 동물친화성 피부사상균이 되며, 또한 이 중 일부가 애완동물, 가축을 통해 사람과 접촉하게 되어 사람의 각질에 적응하면서 인체친화성 피부사상균이 되었으리라는 견해이다.

사람에게 감염을 일으킬 수 있는 피부사상균은 *Trichophyton* (*T.*), *Microsporum* (*M.*) 및 *Epidermophyton* (*E.*) 세 속에 속하는 피부사상균 총 43군종 가운데 절반 정도이며, 토양친화성(geophilic) 피부사상균, 동물친화성(zoophilic) 피부사상균, 인체친화성(anthropophilic) 피부사상균으로 분류할 수 있다(3). *M. gypseum* 등이 대표적인 토양친화성 피부사상균에 해당하며, *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*와 *M. canis* 등이 동물친화성 피부사상균, 그리고 *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* 및 *E. floccosum* 등 인체친화성 피부사상균이 해당된다.

이 중 우리나라에서 백선을 유발하는 원인균종으로는 인

체친화성 피부사상균인 *T. rubrum*에 의한 감염이 가장 많으며, 두부 백선의 경우 동물친화성 사상균인 *M. canis*가 많은 것으로 보고되고 있다(4).

2. 백선의 임상증상과 감염경로

백선의 병변은 원인진균의 종류와 진균의 감염경로 및 감염부위의 해부·생리학적 특징에 따라 임상증상이 다양하게 나타난다. 원인진균이 *Microsporum*인 경우 주로 피부와 모발을 침범하며, *Trichophyton*인 경우 피부, 모발 및 손발톱을 *Epidermophyton*인 경우 피부 및 손발톱에 기생하여 병변을 유발한다. 감염경로에 따라서는 동물로부터 전염된 경우, 동물 친화성 사상균인 *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*와 *M. canis*가 가장 많은 원인으로 두피(두부 백선), 얼굴(안면 백선), 가슴과 팔다리(체부 백선) 등 노출 부위에 주로 발생하며 상대적으로 가려움증이 심하다. 특히 동물친화성 사상균에 의해 두부 백선이 발생하는 경우 심한 염증이 유발되어 영구적인 탈모를 유발할 수 있으므로 신속한 진단과 치료가 요구된다. 사람으로부터 전염된 경우에는 인체친화성 피부사상균인 *T. rubrum*이 가장 많은 원인으로 주로 발(족부 백선)에서 병변이 시작하여 손(수부 백선), 사타구니(고부 백선), 손톱과 발톱(조갑 백선) 등 다른 부위로 퍼지며 증상이 심하지 않아 만성으로 진행되는 경향이 있다. 백선 병변이 주로 발에서 시작되는

이유는 목욕탕, 수영장 등 사람이 많은 곳에서 감염된 환자로부터 떨어져 나온 인설을 발로 밟게 되어 그 인설 안에 있는 피부사상균이 다른 사람의 발로 옮기기 때문이다.

3. 백선의 진단

전형적인 백선의 병변은 동심원적으로 변연부가 약간 융기된 환상의 병변을 보이며, 중심부는 변연부에 비하여 정상 피부에 가깝게 회복되는 특징을 보인다(Figure 1). 모든 경우에서 병변을 면밀히 관찰하여 백선의 단서를 발견하여야 하고, 변연부에서 KOH 도말검사와 배양검사 등 진균학적 검사를 시행하여 진단 및 원인균종 확인을 할 수 있다. 병변이 전형적인 경우 진단이 용이하지만 면적이 확대된 경우에서 그 일부만을 보거나, 인설성 병변이 아닌 수포성 병변이거나, 긁거나 부신 호르몬제를 도포하여 변형된 경우에는 그 정도에 따라 다른 질환과 혼동할 가능성이 있다.

백선의 약물요법

1. 치료 원칙

항진균제의 도포 또는 경구복용이 백선 치료에 가장 기본이 된다. 하지만 피부병변에 급성 염증이나 2차 감염이 동반되어 있으면 먼저 진물이 있는 부위에 습포를 시행하고 항생제와 부신피질 호르몬제를 사용하여 치료한 뒤 진균 감염에 대한 치료를 시행하여야 한다. 각질층의 비후가 심하면 국소도포제제의 흡수가 저해되고, 각질층의 영양분을 매개하여 성장하는 진균균락이 증가하여 항진균제의 치료효과가 감소하므로 salicylic acid (2~6%)나 요소연고를 사용하여 먼저 각질을 제거한 후 항진균 치료를 시행하는 것이 효과적이다.

항진균제의 사용은 일반적으로 국소용 도포제로 먼저 치료한 후 호전되지 않으면 경구용 항진균제를 사용하게 되는데, 병변이 광범위하거나 두부 백선과 조각 백선의 경우는 치료 초기부터 경구용 항진균제를 사용한다. 경구용 항진균제의 치료성공률은 대개 75% 내외이나, 환자가 약물을 용법에 맞게 정확하게 복용하는지 여부에 따라 차이를 보이므로 복용 방법에 대한 정확한 설명이 필수적이다.

2. 항진균제의 종류와 작용기전

항진균제는 크게 polyene계, azole계, allylamine계 약물 등으로 나눌 수 있다. Polyene계 약물에는 nystatin, amphotericin B가 있고, Azole계 약물에는 ketoconazole, miconazole과 같은 imidazole계 약물과 itraconazole, fluconazole과 같은 triazole계 약물이 있다. Miscellaneous group에는 griseofulvin, tolnaftate, flucytosine 등이 있다. 대부분의 항진균제는 진균 세포막에 작용하나, griseofulvin은 microtubule의 형성을 억제하고, flucytosine은 pyrimidine analogue로 RNA, DNA에 작용하고 potassium iodide는 진균에 대한 탐식작용을 증가시킨다. 최근 가장 많이 사용되는 경구용 항진균제로는 itraconazole, terbinafine 및 fluconazole 등이 있으며 대체로 효과적이며 안전하다고 보고되어 있으나, 각기 복용방법과 복용 기간 및 약물간 상호작용이 달라 처방시 주의가 필요하다.

(1) Itraconazole

Itraconazole은 triazole 계열의 광범위 항진균제로 백선, 칸디다증, *Malassezia* 감염에 효과적이다. 작용기전으로는 lanosterol을 14-demethylsterol로 변화시키는 14-demethylase에 작용하여 진균 세포막의 주성분인 ergosterol의 합성을 억제한다. 이 때 14-demethylase가 간의 cytochrome P450 산화 효소계에 속하므로 이와 관련된 약물 상호작용이 문제가 된다. 특히 simvastatin, lovastatin 등의 HMG-CoA reductase 억제제의 경우 itraconazole과 함께 투여하는 경우 약물의 혈중 농도가 상승되므로 병용투여는 금기이다. 또한 digoxin, cyclosporin, terfenadine 등 itraconazole의 사용으로 혈중 농도가 상승하는 약물 역시 처방에 유의하여야 한다. 사용 용량은 성인에서 체부 백선, 고부 백선(완선), 수부 백선 및 지간형의 족부 백선은 1일 1회 100 mg 15일간이며, 인설형의 수부 및 족부 백선은 1일 1회 100 mg 30일간 또는 1일 2회(1회마다 200 mg) 7일간이다. 조각진균증은 주기요법으로 1일 2회(1회마다 200 mg) 1주 투여 후 3주 휴약을 1주기로 손톱은 2주기, 발톱은 3주기까지 반복요법, 또는 연속 요법으로 1일 1회 200 mg 3개월간이다. 조각진균증에서와 같이 장기간 복용해야 하는 경우 실제 복용 기간이 단축되는 주기요법에서

연속요법보다 정해진 복용 기간을 완료하는 비율인 순응도가 더 높다는 보고가 있다(11). 약물 부작용으로 인한 투여 중지율은 약 5.4%이며, 피부 발진, 경한 소화기계 부작용, 두통 등이 나타날 수 있다. 간담도계 부작용은 고용량으로 장기간 사용할 때 빈도가 증가하며, 증상성 간염은 1:500,000의 빈도로 발생하고 간기능 검사의 이상은 약 5%에서 발생하나 이는 투약 중지 후 정상으로 회복된다. 임신과 수유중에는 금기이며, 소아와 당뇨 환자에서는 안전하다고 보고된 바 있다(5, 6).

(2) Terbinafine

Terbinafine은 allylamine 계열의 항진균제로 squalene epoxidase에 작용하여 진균 세포막의 주 성분인 ergosterol의 합성을 억제하며, 이로 인해 세포 내에 축적된 squalene이 증가하여 fungicidal activity를 나타내게 된다(5). 사용 용량은 성인에서 1일 250 mg을 1~2회로 나누어 고부백선 2~4주, 족부 백선 2~6주, 체부 백선 4주, 조갑진균증 6~12주이다. 2세 이상 두부 백선의 사용 용량은, 20 kg 미만에서 62.5 mg, 20~40 kg에서 125 mg, 40 kg 초과에서 250 mg을 1일 1회로 4주간 투여한다. Terbinafine은 간의 cytochrome P450 산화 효소계에 대한 작용이 적어 약물간 상호작용이 드물고, 백선증 치료 후 재발이 적은 장점이 있다. 최근에는 스포로트리쿰증과 chromoblastomycosis와 같은 심부 진균증에도 효과적으로 사용되고 있으나, 칸디다증과 *Malassezia* 감염에는 경구 투여시 효과적이지 못한 것이 단점이다. 부작용은 드물지만 소화불량, 식욕부진, 피부발진이 나타날 수 있고 간 기능의 이상은 매우 드물게 나타난다. 미각 이상과 소실이 약 0.7%에서 발생하나 투약 중지 후 수 일 내지 수 개월 후에 정상으로 회복되며, 매우 드물지만 심한 중성구 결핍(1:400,000) 또는 혈소판 감소증(1:200,000)이 발생한다는 보고가 있다(7). 임신시 Terbinafine의 투약은 동물 연구에서는 안전한 것으로 나타났지만 사람에서의 연구가 없어 추천되지 않으며, 수유시 Terbinafine은 모유로 분비될 수 있으므로 금기이다(5).

(3) Fluconazole

Fluconazole은 itraconazole과 같이 triazole 계열의 항진균제로서 경구 사용과 함께 정맥주사로도 사용되고 주로

신장을 통해서 배설되는 약제이다. 전신성 칸디다증과 cryptococcosis를 비롯하여 표재성 칸디다증과 백선에서 사용된다. 작용 기전도 itraconazole과 같이 14-demethylase에 작용하여 진균 세포막의 주성분인 ergosterol의 합성을 억제한다. 역시 14-demethylase가 간의 cytochrome P450 산화 효소계에 속하므로 이와 관련된 약물 상호작용이 문제가 된다. 사용 용량은 피부진균감염증의 경우 1일 50 mg 1회 또는 1주 150 mg 1회씩 2~4주, 족부백선의 경우 6주, 조갑진균증의 경우 1주 150 mg 1회씩 새로운 손발톱이 자랄 때까지이다. 약물 부작용으로는 피부 발진, 고정약진, 소화기계, 간담도계 및 혈액의 이상이 발생할 수 있다. Fluconazole에 의한 간독성의 발생률은 비교적 낮으나, AIDS 환자에서 심한 황달과 간괴사가 발생하였다는 보고가 있다(8). Fluconazole 사용으로 혈중 농도가 유의하게 상승하는 약물은 phenytoin, warfarin, tolbutamide, midazolam, cyclosporine 등이므로 처방시 해당약물복용 여부를 확인하여야 한다. 임신 첫 3주기는 강력한 teratogen으로 작용하여, 안면기형, 심장기형 등을 유발하기 때문에 금기이나 수유중에는 사용이 가능하며, 신생아에서도 안전하여 사용이 가능한 것으로 보고된 바 있다(9).

3. 도포용 항진균제

도포용 항진균제로는 imidazole, ciclopirox olamine, allylamine 등이 있다. 이 중 도포용 항진균제로는 imidazole 계열의 약제가 가장 많이 사용되며, 진균세포막에서 투과성과 구조유지를 위해 필요한 ergosterol 합성을 억제(lanosterol 14 α -demethylase)하여 항진균 작용을 나타낸다. Ciclopirox olamine은 3가 이온을 킬레이트시켜 독성 물질을 분해하는 데 필요한 금속 이온 효소를 억제하여 세포막 합성에 영향을 주고 세포 투과성을 변화시켜 호흡활동을 억제하는 작용을 가지며 항균력과 살균력을 동시에 갖는 특징이 있다. Allylamine 계열 약물로는 Naftifine과 terbinafine이 있으며 imidazole처럼 ergosterol 합성을 방해하여 항진균 효과를 나타내고, squalene oxidase를 특이적으로 억제하여 세포 내의 squalene을 축적시켜 살균효과를 나타낸다.

이러한 국소도포 제제가 항진균 효과를 나타내기 위해서는 피부에 충분한 깊이로 침투할 수 있어야 하고, 침투부위에 진균이 완전히 제거될 때까지 남아있어야 한다. 따라서 두꺼워진 병변의 경우 salicylic acid (2~6%)나 요소연고를 사용하여 각질층을 제거한 후 국소도포 제제를 자주 도포함으로써 도포 제제의 치료 성공률을 높일 수 있다. 조갑진균증의 경우 최근 투과성을 증진시킨 손발톱 락카가 개발되어 국소치료제로 사용되고 있기는 하나, 국소치료제만으로는 완치하기 어렵고 경구용 항진균제의 복용이 필요하다.

4. 조갑진균증의 약물치료

성장속도가 느린 조갑의 특성으로 인하여 조갑 질환들은 대체로 치료 기간이 길고 치료에 대한 반응이 느리다. 특히 조갑진균증이 있는 병변부의 발톱과 정상발톱을 비교한 결과 병변부가 정상 발톱에 비해 성장속도가 느린 것으로 보고된 바 있다(10). 따라서 효과적인 조갑진균증의 치료를 위해서는 이러한 조갑의 특수성을 환자에게 이해시키고, 경구용 항진균제의 장기간 복용 필요성에 대해 충분히 설명해야 한다. 경구용 항진균제의 선택에 있어서도 복용방법과 기간에 따라 환자의 치료 순응도와 성공률이 다르게 나타날 수 있으므로 이를 고려한 처방이 필요하다. 문헌보고에 의하면 Fluconazole 주주기 요법(150 mg/day, 9개월)의 경우 중도 탈락률이 가장 높았으며, Itraconazole 월주기 요법(400 mg/day, 3개월)이 가장 낮았다(11). 특히, Terbinafine과 Fluconazole의 경우 치료시작 첫 달에 가장 많은 중도탈락자가 발생하므로 치료 초기부터 치료의 필요성과 투약방법에 대한 적극적인 교육이 필요하다.

치료 성공률은 경구용 항진균제의 단독요법으로 치료하는 경우 75% 정도로 비교적 높은 임상적 및 진균학적 치료율이 보고된 바 있으나(12, 13), 치료 실패를 줄이기 위하여 경구용항진균제 및 국소도포용 항진균제를 동시에 사용하는 병합치료가 시도되고 있다. 연구보고에 의하면 경구 Terbinafine 또는 Itraconazole과 국소도포용 amorolfine

의 병합치료의 경우 경구용 항진균제의 단독치료군보다 치료 완결률과 치료 성공률이 현저하게 높은 것으로 보고된 바 있다(14).

참고문헌

1. Moon SK, Shin YM, Park SH. Prevalence of tinea pedis and onychomycosis in the aged. *Kor J Med Mycol* 2006; 11: 132-140.
2. Lee SK, Choi JS, Kim KH. A Clinical and mycological study of tinea pedis. *Kor J Dermatol* 1995; 33: 1029-1037.
3. Shannon V, Michael PH, Roderick JH. Superficial and deep fungal infection. *Fitpatrick's dermatology In general medicine*, 7th ed. New York: Mc Graw Hill, 2008: 1807-1831.
4. Kim KH, Ahn KJ, Yu HJ. Superficial and deep fungal infection. *Dermatology*, 5th ed. Seoul: Yeomoomkak, 2008: 345-356.
5. Kwon KS. The Safety of Antifungal Agents. *Kor J Med Mycol* 2001; 6: 129-134.
6. Boaz Amichai, Marcelo H. Grunwald. Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents-terbinafine, fluconazole, and itraconazole. *Int J Dermatol* 1998; 37: 410-415.
7. Hall M, Monica C, Krupp P. Safety of oral terbinafine: results of postmarketing surveillance study in 25,884 patients. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1213-1219.
8. Jacobson MA, Hanks DK, Ferrell LD. Fatal acute hepatic necrosis due to fluconazole. *Am J Med* 1994; 96: 188-190.
9. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 336-340.
10. Park JM, Kwon SJ, Yu HJ. Comparison the growth rate between the affected and the unaffected great toenail in the same patients with onychomycosis. *Kor J Med Mycol* 2000; 5: 173-178.
11. Lee YW, Jeong ST, Ahn KJ. Retrospective study of oral antifungal agents in the treatment of toenail onychomycosis. *Kor J Med Mycol* 2002; 7: 149-154.
12. Hay RJ. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol* 2001; 145: 3-8.
13. Baran R, Kaouknov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 21-29.
14. Kim HC, Jung KB, Shin DH. Comparison of compliance and cure rate of systemic antifungal therapy vs. combination therapy with systemic and topical agent in toenail onychomycosis. *Kor J Med Mycol* 2002; 7: 35-41.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 백선의 임상증상과 분류, 진단방법 및 백선의 원인진균인 피부사상균의 분류도 간단히 언급하여 백선에 대한 이해를 돕고 있다. 최근 임상에서 가장 흔히 처방되고 있는 경구용 항진균제인 itraconazole, fluconazole, terbinafine의 작용기전과 투여방법 그리고 부작용과 약물상호작용으로 처방시 주의할 사항에 대해서도 간결하게 기술하고 있어 백선의 치료에 대한 지침서가 될 수 있을 것으로 생각된다. 특히 손발톱백선은 장기간의 약물 투여를 요하므로 투여 개시 전 확실한 진단이 필수적이며 장기간 치료의 필요성과 치유과정에 대하여 환자에게 충분히 설명함으로써 순응도를 높일 수 있다. 필자가 지적한 바와 같이 최근에는 경구치료제와 함께 amorolfine nail lacquer와 같은 국소치료제를 함께 처방하는 병합요법으로 손발톱백선의 치료 성공률을 높이고 있다.

[정리: 편집위원회]