

조갑진균증에서 Ciclopirox Nail Lacquer의 치료효과

서울대학교 의과대학 피부과학교실

김병수 · 박경찬 · 김정애 · 방형돈 · 조광현 · 윤재일

= Abstract =

Therapeutic Efficacy of Ciclopirox Nail Lacquer in the Treatment of Onychomycosis

Byung-Su Kim, M.D., Kyoung-Chan Park, M.D., Jeong-Aee Kim, M.D.
Hyung-Don Bang, M.D., Kwang-Hyun Cho, M.D. and Jai-Il Youn, M.D.

Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Topical antifungal agents have been ineffective in the treatment of onychomycosis because they could not reach the infected nail bed. 8% ciclopirox nail lacquer is a new topical antimycotic which is characterized by excellent penetration into the nail plate. We performed a study to assess the therapeutic efficacy and safety of 8% ciclopirox nail lacquer in the treatment of onychomycosis.

Methods : We assessed 27 onychomycotic patients whose affected area of target nail plate was not more than 50%. The patients were instructed to apply 8% ciclopirox nail lacquer once daily and evaluated monthly for 6 months. Mycological examinations were done before and after the treatment. Overall efficacy, tolerability, cosmetic acceptance and adverse effects were assessed at the end of 6 months' treatment.

Results : The mean percentage of affected area decreased from 28.9% to 4.7%. Mycological cure rate was 77.8% at the end of the treatment. Overall efficacy assessed by physician and patients were similar and evaluated as complete cure in 48% and 44%, respectively. Tolerability and cosmetic acceptance were excellent or good in most of the patients. No systemic adverse effects were found, but 3 patients complained of mild prickling sensation or ingrowing toe nail.

Conclusions : These data suggest that 8% ciclopirox nail lacquer is safe and effective in the treatment of mild onychomycosis.

Key Words: ciclopirox, nail lacquer, onychomycosis

서 론

손 · 발톱의 진균감염증을 조갑진균증 (onychomycosis)이라 하는데 이는 전체 조갑질환의 18-40%를 차지하며¹⁾ 전 인구 중 2.6-2.8%의 유병률을 보이는 흔한 질환이다²⁾.

이 연구는 서울대학교 위탁 임상 연구비(06-94-025) 지원에 의해 이루어 졌음.

조갑진균증은 과거 단순한 미용상의 문제로 간주되어 적극적인 치료를 하지 않았으나 손 · 발톱의 기능적 장애를 초래할 수 있고 타인에게 전염 가능성이 제기되어 그 치료의 필요성이 요구되고 있다. 조갑진균증의 치료는 크게 국소 치료, 전신 치료, 수술적 치료 및 이들을 복합한 치료로 나눌 수 있는데 최근에는 경구용 항진균제에 의한 전신 치료가 그 주종을 이루고 있다¹⁾. 전신 치료로 과거에는 griseofulvin, ketoconazole 등이 많이 이용되었으나 이들 약제들은 낮은

치료율과 오랜 치료기간 그리고 간독성 때문에³⁾ 점차 itraconazole, terbinafine 등 새로운 경구용 항진균제로 대체되어 가고 있다. 하지만 이들 새로운 경구용 항진균제 역시 3내지 9개월간 매일 복용해야 하며 약 10%에서 위장관 증상을 보일 수 있고 5% 이하에서는 간 효소치의 상승을 가져올 수 있어 조갑진균증 치료에 장애가 되어왔다⁴⁻⁸⁾.

근래까지 국소용 항진균제는 조갑판을 통과하기 힘들어 조상(nail bed)에 존재하는 진균을 사멸시킬 수 없으므로 그 치료율이 매우 낮다고 알려져 왔으나 최근 조갑판을 통과하여 조상에서도 오랜 기간 높은 치료 농도를 유지할 수 있는 항 진균성 nail lacquer 제제들이 개발되었다⁹⁾. 이중 8% ciclopirox nail lacquer는 과거 국소용 항진균제로 널리 쓰이던 ciclopiroxolamine과 항균력이나 항균범위가 동등하고 조갑판을 투과하는 능력이 우수한 제제로 그 안전성과 효과가 보고되고 있다¹⁰⁾. 이에 저자들은 표적 조갑의 침범 범위가 50% 이하인 조갑진균증을 대상으로 ciclopirox nail lacquer 단독 도포의 치료효과와 안전성을 알아보기 위한 연구를 수행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1994년 6월부터 1995년 3월까지 본 교실 피부과 외래에 내원한 환자중 임상적 및 KOH 직접도말검사상 조갑진균증으로 진단받은 18세에서 70세 사이의 남자 22명과 여자 15명, 총 37명을 대상으로 하였다. 표적 조갑으로 감염된 조갑판의 비율이 50% 이하인 조갑 1개를 선택하였다. 단, 최근 4주 내에 국소 항진균제를 도포한 환자, 최근 3개월 내에 경구용 항진균제를 복용한 환자, 임신, 수유중인 여자, 당뇨병, 건선, 편평태선 등 조갑변화를 일으킬 수 있는 질환이 있는 자, 그 외 심각한 전신질환자 및 기타 사유로 시험을 종료하기 어렵다고 판단되는 환자는 제외하였다. 모든 대상자에게 연구의 목적과 효과 및 부작용의 가능성에 대해 설명하고 서면동의서를 받았다.

2. 연구 방법

1) 약제의 투여

8% ciclopirox nail lacquer를 매일 1회 표적 조갑판에 바르고 1주일에 한번 1회용 알콜부직포로 라카

막 전체를 벗겨낸 뒤, 사포를 사용하여 환부를 거칠게 벗겨주어 약물흡수를 용이하게 해 주었다. 치료 시작 후 6개월까지 약제 도포를 계속하였고 치료 도중 완치를 보인 경우는 약제 도포를 중단하였다.

2) 표적조갑판의 감염 면적 비교

모든 대상 환자에서 치료 전 및 치료 중 1개월 간격, 치료종료 시에 접착성이 있는 투명 호일을 표적 조갑판에 붙이고 전체 조갑과 임상적으로 감염된 부위를 유성펜으로 그린 후 각각의 면적을 구하여 감염된 조갑판의 비율을 계산하였다.

3) 진균학적 검사

모든 대상 환자에서 치료 전과 치료종료 시, KOH 도말검사와 진균 배양검사를 시행하였다. 진균 검사시, 감염된 조갑판을 가능한 한 많이 제거하고 조갑판 밑의 부드럽고 잘 부스러지는 인설을 채취하여 검사물로 이용하였다. 진균의 배양은 Sabouraud's dextrose agar에 chloramphenicol과 cycloheximide를 첨가한 Mycosel agar를 이용하였다.

4) 치료 효과의 판정

치료종료 시 완치(complete cure), 호전(improvement), 무효(poor or no improvement), 악화(exacerbation) 등 4가지 주관적 판정 기준에 의해 환자와 의사가 각각 임상적 치료효과를 판정하였다. 내약성과 미용적 측면에 대해 환자로 하여금 우수, 양호, 보통, 불만족으로 판정하게 하였다.

5) 부작용의 관찰

매 1개월 방문시 마다 부작용에 관한 문진과 이학적 검사를 하였고 치료종료시 문진을 통해 부작용 여부를 평가하였다.

6) 통계 분석

paired t-test를 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 분포 및 진균학적 소견

37명의 대상 환자중 5명은 표적 조갑의 감염 면적이 50%를 넘어 연구 대상에서 제외시켰고 5명이 중도 탈락하였다. 부작용을 이유로 중도 탈락한 예는 없었다. 총 27명의 환자에서 관찰이 완료되었는데 이들의 성별 분포는 남자 14명, 여자 13명이었고, 평균 연령은 $38.5 \pm 8.1(23-50)$ 세 였다. 이들 중 위염으로 진단받은 1명을 제외하고는 동반된 전신 질환은 없었다.

대상 환자중 7명은 과거 경구용 또는 국소용 항진균제로 치료를 받은 경험이 있었다. 표적 조갑의 분포는 발톱 25명, 손톱 2명이었고 그중 엄지발톱이 16명으로 가장 많았다. 임상적으로는 원위부 조갑하형이 26명, 백색 표재성이 1명이었다. 치료 전 시행한 KOH 직접도말검사에서는 전원이 양성이었고 진균 배양검사상 18명(66.7%)에서 양성 소견을 보였다. 원인 균주로는 *Trichophyton rubrum*이 13주, *Trichophyton mentagrophytes*가 1주, *Candida*, *Trichosporon* 등 yeast가 4주였다(Table 1).

2. 치료 효과

1) 임상적 효과

표적조갑판의 감염 면적은 치료 전 평균 28.9%에서 치료 2개월째 14.2%로 감소하였고 이때부터 통계적인 유의성을 보이기 시작했다($p < 0.001$). 치료 종료시(6개월)의 감염 조갑판의 면적은 평균 4.7%이었다(Fig. 1). 치료 전 감염된 조갑판의 면적을 100%로 하였을 때 역시 치료 시작 2개월째 부터 유의하게 감소하였고 치료 종료시에는 16%였다. 치료 종료시 연구자가 평가한 임상적인 치료 효과는 완치 48%, 호전 48%, 무효 0%, 악화 4%였으며 환자에 의해 평가된 치료 효과도 완치 44%, 호전 48%, 무효 8%, 악화 0%로 연구자의 평가와 거의 유사한 양상을 띄었다. 2명의 환자에서 치료 3개월, 1명에서 4개월, 1명에서 5개월째 각각 완치되어 더이상 치료를 하지 않았다.

2) 진균학적 결과

치료 후 시행한 KOH 직접 도말 검사상 6명이 양성 소견을 보였고 진균 배양에서 2명이 양성을 보여 각각

78%, 89%의 감소율을 보였다. 진균 배양 검사와 KOH 직접 도말 검사 모두 음성으로 나온 경우를 진균학적 완치라고 정의할 때, 치료 종료시의 진균학적 완치율은 77.8%이었다. 원인 균주별로는 dermatophyte 14예중 10예, yeast 4예중 4예 모두에서 진균학적 완치를 보였으나 원인 균주별 치료율의 차이에 대해서는 대상 균주의 수가 적어 정확한 평가를 할 수 없었다.

3) 내약성 및 미용적 측면

내약성의 경우 대상 환자의 48%가 우수, 48%가 양호, 4%가 보통으로 대답하였다. 미용적인 측면에서는 67%가 우수, 33%가 양호하다고 대답하였다.

4) 부작용

전신적인 부작용을 호소한 예는 없었다. 한 환자에서 난소 암종으로 2개월만에 치료를 중단하였는데 본 치료와의 연관성은 없는 것으로 생각된다. 국소적인 부작용으로는 1명의 환자가 심하게 사포로 조갑을 갈아낸 후 본 약제를 발랐을 때 일시적인 작열감을 느꼈다고 호소하였다. 다른 2명의 환자에서는 지속적인 치료중 엄지 발톱에 조갑 감염증(ingrowing toe nail)

Table 1. Classification of Identified Organisms of Target Nail

Species	Involved finger nail site	toe nail	Total
Dermatophytes			
<i>T. rubrum</i>	0	13	13
<i>T. mentagrophytes</i>	0	1	1
Yeast	1	3	4
No growth	1	8	9
Total	2	25	27

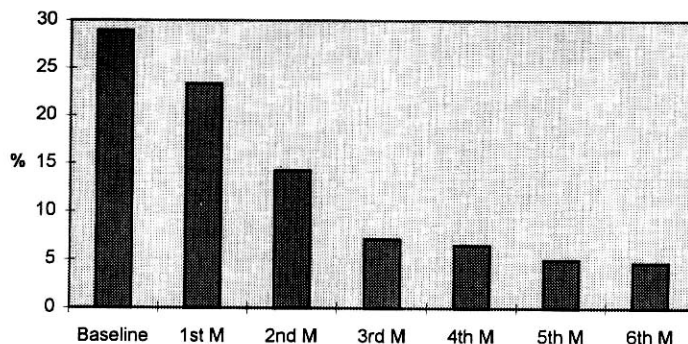


Fig. 1. Mean percentage of affected area of target nail.

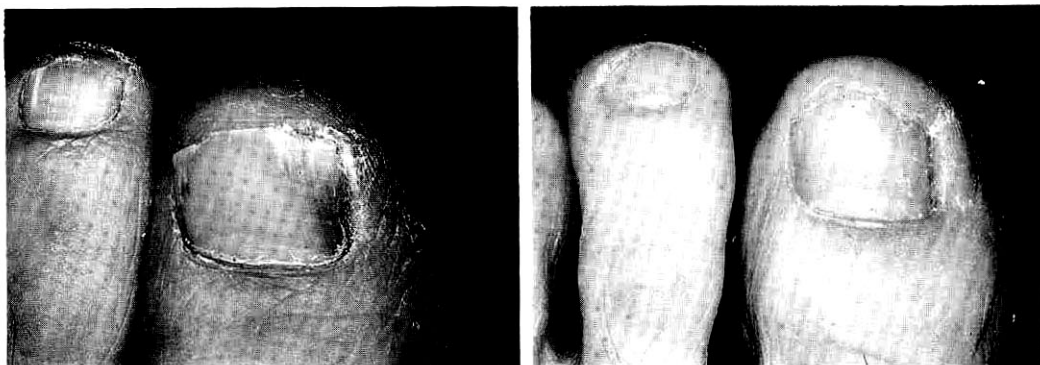


Fig. 2. Distal subungual onychomycosis caused by *T. rubrum* showing nail plate discoloration and subungual hyperkeratosis. Left) pretreatment Right) at the end of 6 months' treatment.

의 양상을 보여 치료를 중단하였다가 수 주후 다시 도포를 시작하였다.

고 찰

조갑진균증은 임상적으로 원위부 조갑하, 근위부 조갑하, 백색 표재성, 칸디다 조갑진균증의 4가지 형태로 나뉘는데 이중 대부분이 원위부 조갑하 조갑진균증의 형태를 보인다¹⁾. 이 형태는 원위부 조갑하 소피(hyponychium)의 진균감염이 조갑판 하부와 조상으로 침범하여 점차 근위부로 감염이 파급된 결과로 발생된다. 지금까지의 국소용 항진균제는 조갑판을 잘 통과하지 못하고 쉽게 씻겨 나가서 조갑하부 및 조상에서 유효한 치료농도에 도달할 수 없었기 때문에 백색 표재성 조갑진균증 이외에는 치료효과가 미미하였다. 따라서 대개의 조갑진균증환자에서 경구용 항진균제의 복용이 필수적이었다. 그러나 항진균제의 복용으로 흔히 오심, 복부팽만, 구토등 위장관계 부작용이 올 수 있고 드물지만 간효소치의 상승을 초래하며 타 약제와 상호작용이 있을 수 있어 다른 질환이 있을 때 복용시키기 어려운 단점이 있다^{4,7)}.

ciclopirox nail lacquer는 과거 국소형 항진균제로 널리 쓰이던 ciclopiroxolamine과 항균력이나 항균범위는 동등하지만 조갑판을 투과하는 능력이 보다 더 우수한 제제로 상기한 조갑진균증치료의 문제점을 상당부분 개선한 제제로 개발되었다. 이 약제는 ciclopirox(6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2-1H-pyridone)를 methoxyethene polymer등에 8%로 녹여 매니큐어 형태로 만든 것으로 무색 투명한 액

체로 되어 있으며 조갑에 도포시 10-20분 내에 피막을 형성하여 수 일간 지속적인 효과를 나타낸다. 항진균 범위를 보면 dermatophyte, yeast, mould 모두에서 우수한 항진균력을 보이며 그람음성균, 비사상균성 mould등에서도 항균력을 보임이 이미 증명되어 있다. 작용기전은 ciclopirox가 세포에 축적되어 세포벽, 세포막, 미토콘드리아, 리보솜, 마이크로솜 등의 세포구조 및 세포내 소기관에 결합하여 진균세포의 대사와 성장에 필요한 아미노산과 포타시움 등의 흡수와 세포내 축적을 억제하여 살진균 효과를 나타내는 것으로 알려졌다¹⁰⁾.

조갑판의 침투에 관한 연구에서 방사성 동위원소가 부착된 ciclopirox를 조갑에 1회 도포한 후 조갑판의 각 층에서 ciclopirox의 농도를 측정한 결과, 24-48시간 후 조갑판 하부에서 검출되었고 매일 도포할 경우 14일 이내에 조갑판의 모든 층에서 대개의 병원성 진균을 억제 또는 사멸시킬 수 있는 농도로 검출되었다¹¹⁾.

Meisel등은 1239명의 조갑진균증환자에서 ciclopirox 1일 1회 도포로 6개월 간 치료 후 진균학적 치료율은 KOH직접도말검사로는 85.8%, 진균 배양으로는 88.2%로 보고하였다. 임상적 효과의 경우 의사의 64%, 환자의 63.6%가 '매우 좋음' 또는 '좋음'으로 대답하였고, 내약성(tolerance)에 대해서는 의사의 98.7%, 환자의 97.5%가 '좋음'이상으로 대답하였으며 미용적 평가(cosmetic assessment)항목에서도 85%가 '좋음'이상으로 대답하였다. 부작용으로는 1.9%에서 조갑 주위 피부의 작열감과 발적이 있었으나 이를 이유로 치료를 중단한 예는 없었다¹⁰⁾. 본 연구에서는 총 27명의 대상 환자가 치료를 종료하였는데 치료

종료시의 진균학적 완치율은 77.8%였다. 전체적인 임상적 효과 면에서 44-48%의 환자가 완치로 평가되었고 내약성의 항목에서는 환자의 96%가 ' 좋음' 이상으로 대답했으며 미용적 측면에서는 환자의 100%가 ' 좋음' 이상으로 평가하였다. 국소적인 부작용으로 일시적 작열감과 조갑 감입이 11.1%에서 관찰되었다. 대상 환자의 수가 적고 대상 환자의 범위가 다르므로 직접적인 비교를 할 수는 없겠지만 대체적으로 Meisel 등의 연구결과와 비슷한 수준으로 생각된다.

감염된 조갑판의 비율은 치료 시작 2개월째부터 통계적으로 유의하게 감소하였는데 이런 효과는 치료 초기에 더욱 뚜렷하였다. 치료 4개월째부터는 치료 3개월째의 수치와 비교할때 감염 면적의 비율이 유의하게 감소하지는 않았다(Fig. 1). 이런 점으로 미루어 볼 때 본 제제의 3개월 도포로 6개월 도포와 거의 비슷한 치료 성적을 얻을 수 있을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 하지만 본 연구에서는 3개월째 진균학적 검사를 시행하지 않았기 때문에 그 결과를 알 수 없었고 완치를 보인 대다수의 환자가 6개월째 병변의 소실을 보였기 때문에 적절한 치료기간에 대해서는 향후 추가의 연구가 필요할 것으로 사료된다. 다만 조갑의 정상 성장 속도(손톱의 경우 4mm/month, 발톱의 경우 2mm/month)를 고려하여¹⁰⁾ 각 환자에서 치료 기간을 개별화시키고 정기적인 진찰을 통해 치료 종료 시점을 선택할 수 있을 것으로 생각된다.

국소용 조갑진균증 치료제 임상연구의 공통적인 문제점으로 환자들간의 순응도(compliance)의 불일치를 지적할 수 있다. 환자들이 각 제제의 치료법을 정확히 지키지 않는다면 아무리 훌륭한 제제도 치료 효과는 미미할 것이며 연구 결과 해석에 큰 변수로 작용할 것이다. 이번 연구에서도 수치화되지는 못했지만 본 연구자들은 치료법을 잘 준수하고 치료에 열의를 가진 환자들에서 더 좋은 치료 효과를 보인다는 점을 느낄 수 있었다. 향후 연구에서는 순응도를 재관찰할 수 있는 기준이 마련되어야 할 것이며 실제 진료면에서는 환자에게 조갑진균증은 치료를 하여도 짧은 시간 내에 호전될 수 없다는 사실과 꾸준한 치료로 치료 효과를 높일 수 있다는 점을 충분히 인식시켜야 할 것이다.

대상 환자중 2명(7.4%)이 경한 조갑감입의 증상을 보였지만 조갑주위염(paronychia)으로 발전하지는 않았다. 조갑감입은 각각 치료 4개월, 5개월째 발견되었는데 두 환자 모두 좋은 치료 효과를 보인 경우였으며

새로운 조갑이 성장함에 따라서 증상이 발생하였다. 본 제제의 치료 중 발생한 조갑감입에 대해 언급한 이전의 문헌은 찾을 수 없었으며 이번 연구에서는 대상 환자의 수가 적어 실제 정확한 발생률에 대해서는 알기 힘들었다. 이러한 조갑감입증이 active ingredient인 ciclopirox에 의한 것인지 nail lacquer기제에 의한 것인지는 알 수 없었으나 두 환자 모두 본 제제 도포 이전에도 화장품 매니큐어를 바를 때 조갑의 외측면이 외측 조갑추벽(lateral nail fold)을 파고드는 증상이 있었다고 한 점으로 미루어 볼 때 기제에 의한 부작용으로 생각되었다. 그러므로 조갑감입증의 기왕력이 있는 환자에서 본 제제의 도포시 신중을 기해야 할 것으로 생각된다.

이상의 결과로 볼 때 ciclopirox nail lacquer가 심각한 부작용이 없으며 비교적 높은 치료효과를 가지고 있다고 사료되지만 조기질(nail matrix)을 침범한 근위부 조갑하 조갑진균증이나 조갑전체를 침범한 심한 조갑진균증에서 이 약제만의 단독 치료로 모든 진균을 사멸시킬 수 있다고 생각하기는 힘들다. 또한 족부 및 수부 백선이 동반되어 있을 경우 이들을 치료하지 않고는 조갑진균증이 완치된다 하더라도 항상 재발의 위험이 남아 있으므로 별도의 국소치료나 경구치료가 필요하다. 그러므로 실제 진료에 있어서 모든 환자에게 일률적으로 이 약제의 단독치료가 적용될 수는 없겠고 면밀한 진찰과 진균학적 검사를 통해 경구용 항진균제와의 단기간 병용요법이나 족부 및 수부백선의 치료를 위한 다른 국소 제제의 병용요법 등 적절한 치료방향을 결정해야 할 것이다.

요 약

배경 및 목적 : 조갑진균증의 치료에 있어 국소용 항진균제는 조갑판을 통과하지 못하기 때문에 치료율이 낮은 것으로 알려졌으나 최근 조갑판을 통과하여 조상에서도 높은 치료농도를 유지할 수 있는 국소용 항진균제인 ciclopirox nail lacquer가 개발되었다. 이에 본 저자들은 8% ciclopirox nail lacquer 단독 도포의 조갑진균증에서의 치료 효과와 안전성을 알아 보기 위한 연구를 수행하였다.

방 법 : 표적 조갑판의 감염된 면적의 비율이 50% 이하인 경증의 조갑진균증 환자 27명을 평가 대상으로 하였으며 8% ciclopirox nail lacquer 1일 1회 도

포 요법으로 6개월간 치료하였다. 매 방문시마다 감염 면적 비율을 기록하였고 치료 전과 치료 후 진균 검사를 시행하였다.

결 과 :

1) 표적조갑판의 감염 면적이 치료 전 평균 28.9%에서 치료 종료 시 4.7%로 통계적으로 유의하게 감소하였다($p < 0.001$).

2) KOH 직접 도말 검사와 진균 배양 검사에서 모두 음성인 진균학적 완치율은 치료 종료시 77.8%였다.

3) 부작용으로는 3명(11.1%)에서 일시적 작열감, 조갑 갑입 등을 호소하였다.

결 론 : 경증의 조갑진균증 치료에 있어 8% ciclopirox nail lacquer는 비교적 좋은 치료 효과를 보이며 부작용이 적은 약제로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Haneke E: *Fungal infection of the nail. Seminars in Dermatology* 10:41-53, 1991
- 2) Roberts DT: *Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom. Br J Dermatol* 126:23-27, 1992
- 3) Janssen PAJ, Symoens JE: *Hepatic reaction during ketoconazole treatment. Am J Med* 74:80-85, 1983
- 4) Hay RJ, Clayton YM, Moore MK et al: *Itraconazole in the management of chronic dermatophytosis. J Am Acad Dermatol* 23:561-564, 1990
- 5) 김정애, 윤재일, 김영환 등: 조갑진균증에서 Itraconazole 경구요법의 치료효과. *대한피부과학회지* 30:508-518, 1992
- 6) Goodfield MJD, Andrew L, Evans EGV: *Short-term treatment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine. Br Med J* 304:1151-1154, 1992
- 7) Villars V, Jones TC: *Present status of efficacy and tolerability of terbinafine used systematically in the treatment of dermatomycoses of the skin and nails. J Dermatol Treat* 1(suppl 2):33-38, 1990
- 8) 이광훈, 전수일, 조백기 등: 조갑진균증에 대한 Terbinafine의 치료효과. *대한피부과학회지* 31:567-580, 1993
- 9) Cohen PR, Scher RK: *Topical and surgical treatment of onychomycosis. J Am Acad Dermatol* 31(suppl):S74-S77, 1994
- 10) Meisel CE, Nietsch P: *Ein neues therapie Konzept bei onychomykosen. Der Deutsche Dermatologe* 7:1038-1059, 1992
- 11) Ceschin-Roques CG, Harel H, Pruja-Bougaret SM et al: *Ciclopirox nail lacquer 8%; In vivo penetration into and through nails and in vitro effect on pig skin. Skin Pharmacol* 4:89-94, 1991