

대한의진균학회 제10차 심포지움 진행계획표

주제: 진균감염 진단과 치료의 최신 지견

시 간	내 용	연 자
14:00 ~ 14:10	개회식	
	제1부 : 진균감염의 진단	좌장: 안규중 교수 (건국의대 피부과)
14:10 ~ 14:40	피부진균증의 역학적 변화	최종수 (영남의대)
14:40 ~ 15:10	피부진균증의 새로운 진단방법	이원주 (경북의대)
15:10 ~ 15:40	손발톱진균증을 포함한 피부사상균증의 dermoscopy 소견	박 진 (전북의대)
15:40 ~ 16:00	Coffee break	
	제2부 : 진균감염의 치료	좌장: 서무규 교수 (동국의대 피부과)
16:00 ~ 16:30	손발톱진균증의 국소치료제 업데이트	이양원 (건국의대)
16:30 ~ 17:00	손발톱진균증의 경구치료제 업데이트	김광호 (한림의대)
17:00 ~ 17:30	전신적 진균감염의 치료제 업데이트	김태형 (순천향의대)
17:30 ~ 17:40	폐회식	

대한의진균학회 제10차 심포지움 연제 순서

제1부 진균감염의 진단 (14:10 ~ 15:40)

좌 장 : 안규중 (건국의대 피부과)

14:10 ~ 14:40 제 목 : 피부진균증의 역학적 변화
연 자 : 최종수 (영남의대 피부과)

14:40 ~ 15:10 제 목 : 피부진균증의 새로운 진단방법
연 자 : 이원주 (경북의대 피부과)

15:10 ~ 15:40 제 목 : Dermoscopy in Superficial Fungal Infection (Mycoscopy)
연 자 : Jin Park (Chonbuk National University)

제2부 진균감염의 치료 (16:00 ~ 17:30)

좌 장 : 서무규 (동국의대 피부과)

16:00 ~ 16:30 제 목 : 손발톱곰팡이증의 국소치료제 업데이트
연 자 : 이양원 (건국의대 피부과)

16:30 ~ 17:00 제 목 : 손발톱진균증의 경구치료제 업데이트
연 자 : 김광호 (한림의대 피부과)

17:00 ~ 17:30 제 목 : 전신적 진균감염의 치료제 업데이트
연 자 : 김태형 (순천향의대 감염내과)

제1부

진균감염의 진단

1. 피부진균증의 역학적 변화
최종수 / 영남의대

2. 피부진균증의 새로운 진단방법
이원주 / 경북의대

3. Dermoscopy in Superficial Fungal Infection (Mycoscopy)
Jin Park / Chonbuk National Univ.

피부진균증의 역학적 변화

최 종 수

영남대학교 의과대학 피부과학교실

피부진균증의 임상적 특성과 원인균의 시대적 변화를 파악하면 효율적인 진단과 치료에 도움이 되고, 감염경로를 차단할 수 있으며, 앞으로 일어날 변화를 예측할 수 있다.

모든 감염증은 숙주, 감염균주, 환경의 상호작용에 의해 변화한다. 지난 70년간 한국의 피부진균증의 원인균 및 임상양상이 크게 변하여 왔다. 8·15해방, 6·25 전쟁, 88올림픽 등 사회적 변화, 경제력 향상, 서구화된 생활양식, 면역저하자와 노령인구의 증가, 동식물의 수입, 외국인과의 접촉 증가, 새로운 치료제, 진단 기술의 발달 등이 변화의 요인으로 생각한다. 자료가 많은 백선증을 중심으로 기술한다.

1. 백선증

피부사상균의 균종별 변화 중 가장 큰 변화는 *M. ferrugineum*의 소멸과 *T. rubrum*의 만연이다. 또한 기존 균종들이 감소하고 있으며 외국에서 새로운 균종들이 유입되고 있다.

해방 전후 *M. ferrugineum*이 가장 흔한 (74%) 균종이었으며 이 균에 의한 머리백선증이 백선증의 30%이었다. 1970년대를 기점으로 점차 줄어 1991년 이후 발견되지 않고 있다. 반면에 *T. rubrum*은 점차 증가하여 현재는 가장 많이 분리되고 있으며, 이 균에 의한 발백선증, 손발톱백선증, 샬백선증이 백선증의 대부분을 차지하고 있다. *T. mentagrophytes* (*T. interdigitale*)는 발백선증의 주 원인균이었으나 점차 감소하고 있다. *E. floccosum*은 샬백선증의 주요 원인균이었으나 1985년 이후 급격히 감소하고 있다.

6·25 직후 큰 변화가 있었다. *T. schoenleinii*에 의한 머리황선이 1954년 처음 발견되었고 서울, 대구, 제주 등지에서 분리되었다. 몽골이나 중국의 감염 환자를 통해 유입된 것으로 추정한다. 현재는 전혀 발견되지 않는다. 1957년 *M. canis*에 의한 머리백선증 및 몸백선증이 대구와 일부 지역에서 보고되었고, 감염된 동물의 수입에 의해 유입된 것으로 추정한다. 머리백선증과 안면백선증의 주요 원인이었으나 점차 감소하고 있다. *T. violaceum*는 제주도에서만 발견되었으나 1957년 진해에서 발견된 후 전국적으로 퍼졌지만 현재는 거의 발견되지 않고 있다.

1970년 이후 외국과의 교류가 증가하면서 동물과 사람을 통한 새로운 균종들이 유입되었다. *M. gypseum*은 1974년 처음 분리되었다. *T. verrucosum*은 1986년 소 키우는 사람에서, *A. benhamiae*

는 1998년 토끼와 접촉한 사람에서, *T. erinacei*는 2008년 고슴도치와 접촉한 사람에서 각각 처음 발견되었다. *T. tonsurans*은 1995년 처음 분리 후 투기종목 선수와 가족들에 주로 발견되었고, 점차 증가 추세이다.

*M. nanum*은 데지에서 발견되었지만 사람에 감염된 보고는 없다. 향후 *M. persicolor*, *T. megnini*, *A. simii*, *M. audouinii* 등이 우리나라에 유입될 가능성이 있다.

2. 피부 칸디다증

피부에 칸디다 감염으로 나타나는 증상이다. *Candida albicans*가 가장 흔한 원인균이나, *C tropicalis*, *C parapsilosis*, *C krusei*, *C lusitaniae* 등이 증가하고 있다. 칸디다간찰진, 기저귀칸디다증, 성기점막 칸디다증, 손발톱 주위염, 손발톱진균증 등을 일으킨다. 칸디다는 구강, 기도 등에 상재하므로, 균배양검사에서 칸디다가 검출되더라도 병원성과 오염의 판단이 어려우며, 보고자에 따라 차이가 많다.

피부과 외래에서 관찰된 피부 칸디다증이 1962년 1.9%에서 1970년~1990년대에 6.7~14.6%로 증가하였다. 임 등 (2004)은 반복 배양하는 엄격한 기준을 적용하면 손발톱진균증의 14.7%가 칸디다에 의한 것으로 보고하였다.

3. 어루러기 및 말라세지아 감염증

말라세지아 (*Malassezia*) 효모균은 지질친화성 균종으로 피부의 정상균총에 속하는 진균이다. 최근 분자생물학의 발달로 새로운 균종이 발견과 재분류로 11균종이 인정되고 있다. 정상인의 피부에 상재하며 연령 및 부위에 따라 균종이 다르다.

어루러기는 표재성 진균증의 7.7~12.1%를 차지한다. 말라세지아 모낭염은 대부분 면역이 억제된 사람에 나타난다. 지루 피부염과 연관이 깊으며, 그 외에도 아토피 피부염, 심상성 여드름, 건선, 융합성 망상 유두종증, 말라세지아 손발톱진균증 등과의 연관성이 밝혀지고 있다.

4. 심재 피부진균증

피부의 외상을 통해 원인균이 직접 진피나 피하지방층에 유입되어 발생하는 피하 진균증이다. 주로 신체 노출의 외상을 받기 쉬운 곳에 사마귀 모양 판이나 농양으로 나타난다.

*Sporothrix schenckii*에 의한 스포로트릭스증이 가장 많아 약 300예가 보고되었다. 임상형증에서 피부림프형이 가장 많아 80%이고, 고정형은 20%이다. 최근에는 급감하고 있으며, 농업인구의 감소, 농사의 기계화, 개인위생 호전 등이 원인으로 생각한다.

색소분아진균증 (chromoblastomycosis)은 흑색진균에 의하며 경화세포 (sclerotic cell)이 병리조직에 보이는 것이 특징이다. 일본에 많으며 우리나라에서도 증가할 가능성이 높다. 2010년까지 총 10예가 보고되었으며 *Fonsecaea pedrosoi*가 가장 흔하였다.

흑색진균증 (phaeohyphomycosis)은 7예가 보고되었고, *Exophiala jeanselmei*가 가장 흔하다. 진균

종 (eumycetoma)은 *Pseudallescheria boydii* 감염 2예, *T. mentagrophytes* 감염 1예가 보고되었다.

그 외 *Cryptococcus neoformans*에 의한 피부 크립토콕코스증 (cryptococcosis), *Aspergillus fumigatus* 등에 의한 피부 아스페르길루스증 (aspergillosis), *Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus* 등에 의한 피부 텔곰팡이증 (mucormycosis), *Fusarium* 속에 의한 피부 푸사리움증 (fusariomycosis) 등이 보고되었다.

결 론

지금까지는 병원에 내원한 환자를 대상으로 개인적인 연구에 의존하였다. 앞으로 정확한 자료를 수집하기 위해서 정상인을 대상으로 전국 규모의 역학적 조사가 정기적으로 실시되어야 하며, 외국에서 들어오는 균종을 감시하기 위해서 국가가 주도하는 체계적인 감시가 필요하다. 동일 균종에서 균주간 구분 및 병원성의 차이를 알 수 있는 방법이 개발되고, 균주를 장기간 보관할 수 있다면 정밀한 분석이 가능할 것이다.

참 고 문 헌

- Suh SB. Dermatophytosis and its causative agents in Korea. Kor J Med Mycol 1996;1:1-10
Kim KH. Changing patterns of dermatophytosis and its causative agents according to social and economic developments in Korea. Kor J Med Mycol 2006;11:1-12
Suh MK, Kim SH. Subcutaneous mycoses in Korea. Hanyang Med Reviews 2006;26:15-24
Suh MK. Chromoblastomycosis in Korea. Kor J Med Mycol 2010;15:111-115
Yim SM, Kim JY, Ko JH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Molecular Analysis of Malassezia Microflora on the Skin of the Patients with Atopic Dermatitis. Ann Dermatol 2010;22:41-47
피부곰팡이증. 피부과학 5판 여문각, 2008;345-377

연자 소개

최종수

- 영남대학교 의과대학 피부과학교실 교수 -

1979년	연세의대 졸업
1983년	피부과학 전문의 취득
1983년 ~ 현재	영남대학교 의과대학 피부과학교실 교수
1988년	의학박사 취득
1990년 ~ 1991년	미국 캘리포니아대학 UCSF 피부과학교실 연수
1997년 ~ 1998년	미국 Center for Disease Control and Prevention 연수
2008년 ~ 2009년	네덜란드 CBS Fungal Biodiversity Center 연수

피부진균증의 새로운 진단방법

이 원 주

경북대학교 의학전문대학원 피부과학교실

피부진균증의 진단은 그렇게 어렵지 않을 수 있다. 전형적인 임상양상을 가지고 있다면 육안적으로도 쉽게 감별할 수 있다. 육안적으로 혼돈이 온다면 KOH 검사와 더불어 진균배양을 실시하면 보다 더 쉽게 진단을 할 수 있다. 그러나 피부진균증의 진단이 쉽지 않은 경우를 종종 만나게 된다. 두피에 발생하는 진균증, 조갑에 발생하는 진균증 등은 진단을 내리기가 어려울 때가 종종 있다. 특히 조갑진균증은 흔히 접할 수 있는 진균증 중 하나로 피부과 의사들을 혼란스럽게 하는 경우가 많다. KOH와 진균배양으로 진단이 잘 되지 않을 경우 조직검사를 통하여 PAS 등의 특수 염색을 실시하여 진단할 수도 있다. 모발의 진균증은 우드등이 도움이 될 수도 있다.

조갑진균증을 진단하기 방법으로 새로운 것들이 소개되어 사용되고 있다. Fluorescence microscopy, calcoflour white, PCR, RI-ELISA, MS-ELISA, confocal laser scanning microscopy, OCT, dermoscopy 등을 이용하여 새로운 진단을 시도하고 있다. Fluorescence microscopy 검사법은 원인 진균을 fluorescent microscope를 이용하여 진단하는 방법이다. Calcoflour white 검사법은 calcoflour white가 cellulose와 chitin에 결합하는 것을 이용한 것이다. 결합 후 자외선에 노출시키면 형광을 발하게 된다. KOH 검사와의 상호 연관성이 높다. PCR에는 다양한 방법들이 소개되어 있다. RAPD, ITS, NTS, RFLP, double-round PCR, triplex PCR, RT-PCR, real-time PCR, real-time RT-PCR 등이 사용된다. MS-ELISA는 direct microscope를 이용해서 검사를 시행하며 TI-ELISA와 진균배양보다 양성률이 높다. Confocal laser scanning microscopy는 KOH나 진균배양보다 양성률이 높으나 PCR보다는 낮으며 OCT는 PCR보다도 양성률이 더 높다. 최근 새로이 각광받고 있는 것은 dermoscopy이다. 이를 통해 진단 할 때의 특징은 두피 진균감염증에서는 comma hair, broken hair, single dystrophic hair 등의 특징을 관찰할 수 있다. 조갑진균증에서는 조갑박리 부위에서 spike를 볼 수 있으며 longitudinal striae, linear edge 등의 특징도 관찰할 수 있다. 이 외에도 electron microscopy, immunohistochemistry, flow cytometry, Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS), phase contrast hard X-ray microscopy 등을 피부진균증을 진단하기 위해 이용할 수 있다.

위와 같이 우리가 이미 알고 있던 전통적인 피부진균증 진단방법뿐만 아니라 새로운 방법들도 많이 개발되고 소개되고 있으므로 피부과 전문의들의 피부진균증 진단을 위한 시야를 더 넓힐 수 있을 것이다.

연자 소개**이 원 주**

- 경북대학교 의학전문대학원 피부과학교실 부교수 -

◀ 학력 ▶

1992년 2월	경북대학교 의과대학 졸업
1995년 2월	경북대학교 대학원 피부과학 석사학위 취득
2004년 2월	경북대학교 대학원 피부과학 박사학위 취득

◀ 경력 ▶

1993년 3월 ~ 1997년 2월	경북대학교병원 피부과 레지던트
2000년 5월 ~ 2004년 3월	한림대학교 의과대학 피부과학교실 조교수
2004년 5월 ~ 현재	경북대학교 의학전문대학원 피부과학교실 부교수
2007년 8월 ~ 2009년 7월	미국 University of Michigan 피부과학교실 연수

◀ 현재 학회 활동 ▶

- 대한의진균학회 총무이사
- 한국피부장벽학회 이사장
- 대한여드름학회 정보이사
- 대한화장품의학회 홍보이사
- 대한피부연구학회 정보이사
- 대한피부과학회/대한피부연구학회 간행위원
- 대한광의학회 평의원
- 색소연구회 이사

Dermoscopy in Superficial Fungal Infection (Mycoscopy)

Jin Park

Department of Dermatology, Chonbuk National University Medical School

The diagnosis of superficial fungal infection is currently made by microscopic examination, culture, Wood's light evaluation and histopathology. However, mycological examination may in fact present several problems: it is rather complex and time-consuming; it requires trained personnel and mycological tools, including a microscope, rarely available in private practice.

Dermoscopy is a simple, fast, non-invasive diagnostic technique that allows better visualization of morphologic structures not visible by the naked eye. Although dermoscopy has been primarily used in the diagnosis of pigmented skin tumors, recent advances indicate it is also useful in the diagnosis of common skin infections and infestations such as viral wart, molluscum contagiosa, scabies and pediculosis. Although most of the current available literature is yet based on single observations and small case studies rather than collected trials, some characteristic dermoscopic features have been described for tinea capitis, onychomycosis and tinea nigra with regard to superficial fungal infections. Herein, I am going to introduce the characteristic dermoscopic findings of superficial fungal infections in the previous literatures and further information based on my original studies.

1. Tinea capitis

Most frequently observed dermoscopic findings are scales, broken hairs, black and dirty dots, which are not specific. Characteristic dermoscopic features are **comma hairs**, **corkscrew hairs** and newly identified **septate hyphae-like (morse code) hairs**, which can be a diagnostic marker of tinea capitis in differentiation with other alopecias.

2. Onychomycosis

Distinctive dermoscopic features are **zagged edge with spike of onycholytic area (aurora pattern)**, **longitudinal striae**, **ruin appearance of subungual keratosis** and newly identified **mushroom cloud sign**. Other common nonspecific dermoscopic findings of onychomycosis are chromonychia, splinter hemorrhage

and periungual scales.

3. Tinea nigra

Dermoscopic finding of tinea nigra are characteristic fine, wispy, brown strands or **pigmented spicules**. It does not follow the furrow and ridges in acral skin, whereas acral melanoma and melanocytic nevi correspond to a parallel ridge or parallel furrow pattern with pigmentation on the ridges or follows, respectively.

피부사상균증의 더모스코피

(Dermoscopy in Dermatophytosis,
Mycoscopy)



Department of Dermatology
Chonbuk National University Medical
School
Jin Park
Nov 23, 2013

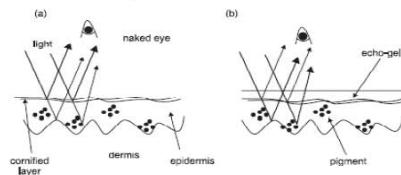
OVERVIEW

- INTRODUCTION of DERMOSCOPY
- ENTOMODERMOSCOPY
- DERMOSCOPY IN DERMATOPHYTOSIS
(MYCOSCOPY)
 - TINEA CAPITIS (TRICHOSCOPY)
 - ONYCOMYCOSIS (ONYCHOSCOPY)
 - TINEA NIGRA

Dermoscopy



- Dermoscopy, dermatoscopy, surface microscopy, epiluminescence microscopy, videodermoscopy
- Simple, fast, non-invasive, in vivo diagnostic technique
- magnifies skin and reduces skin surface light reflection
- better visualization of morphologic structures not visible by naked eye



Dermoscope



- Traditional dermoscope
 - Magnifier (typically x10)
 - Non-polarized light source
 - Transparent plate and a liquid medium between instrument and the skin
- Modern dermoscope
 - polarized light source
 - dispense with the use of liquid medium
 - Large magnification (x10 ~ x1000)



Application: Classic & New

- Primarily used to help distinguish benign from malignant melanocytic lesions, especially useful in diagnosis of melanoma
- Aid in the diagnosis of non-melanocytic skin tumors
- Aid in the diagnosis of infectious disease
- Aid in the diagnosis of inflammatory disease
- Aid in the diagnosis of hair and scalp disease
- Aid in the diagnosis of nail disease
- Aid in the diagnosis of vascular disease
- -----
PIGMENTED LESION



Entomodermoscopy

- Entomodermoscopy
 - “ENTOMOLOGY” + “DERMOSCOPY”
 - Dermoscopy in infections and infestations
- Besides the Diagnostic role, it can also assist in the monitoring of treatment efficacy
 - Viral skin infection (Wart, Molluscum contagiosum)
 - Human parasites (Scabies, Pediculosis, Tungiasis, Tick bite)
 - Fungal infection (Tinea capitis, Onychomycosis, Tinea nigra)

Entomodermoscopy

- **Wart:** frog spawns (multiple densely packed papilla with a central black dot surrounded by a whitish halo)
- **Molluscum contagiosum:** red corona
- **Scabies:** delta-shaped structures, jet with condensation tail
- **Pediculosis capitis:** ovoid-shaped nits
- **Phthiriasis:** crab louse



Dermoscope as a disease vector

- Dermoscope can be a vehicle for transfection to other patients, even though the risk was considered to be low in traditional dermoscope.
- Minimize the risk of infestation transmission !!!
 - Use 70% isopropyl alcohol: significantly reduced bacterial growth
 - Use disposable polythene lens cover
 - Use **polarized noncontact dermoscope**

MYCOSCOPY

DERMOSCOPY IN SUPERFICIAL FUNGAL INFECTION

current diagnostic methods

Laboratory tests	Time	Positive rate (%)	Long-time keeping	Application	Invasiveness	Special considerations
KOH smear	30 min	40 ~ 60% (depends on experience of examiners)	Impossible	All	Semi-invasive	Rather complex, difficult to perform in children
Culture	3 ~ 4 weeks	20 ~ 50%	Possible	All	Semi-invasive	Complex, time-consuming
Histopathology	1 week	70 ~ 90%	Possible	All	Invasive	Time-consuming
KONCPA test	3 hours	70 ~ 90%	Possible	Onychomycosis	Semi-invasive	Complex
Wood's light	Several seconds	Variable (depends on fungal species)	impossible	Tinea capititis	Noninvasive	Limited application, not confirmatory



We always crave a new, simple, fast, non-invasive diagnostic methods even in dermatophytosis, which can be a DERMOSCOPY !!!!

Dermoscopy in Dermatophytosis

- 1) Tinea capitis
- 2) Onychomycosis and fungal melanonychia
- 3) Tinea nigra
- -----

- 4) Tinea faciale, Tinea corporis, Tinea pedis : diagnosis of exclusion (?)

Tinea capitis

- Typical case of tinea capitis is easily diagnosed clinically.
- The diagnosis of tinea capitis, especially non-inflammatory type, can sometimes be challenging when it mimics other localized hair loss, alopecia areata, trichotillomania in children.



Dermoscopy in Tinea capitis: Previous reports

No	Author (journal, year)	Cases	Skin type	Dermoscopic features		Microscopic organisms
				Specific	Nonspecific	
1	Slowinska et al (J Am Acad Dermatol, 2008)	2 children	White	Comma hairs	Broken hairs Dystrophic hairs	<i>M.canis</i>
2	Tangiaturonrusamee C et al (Mycoses, 2009)	1 adult	White	Comma hairs	Arborizing vessels	<i>M.canis</i>
3	Sandoval AB et al (Rev Iberoam Micol, 2010)*	7 children	Dark-skinned	Comma hairs Corkscrew hairs	—	<i>M.canis</i> <i>T.tonsurans</i>
4	Hughes R et al (Arch Dermatol, 2011)	6 children	Black	Comma hairs Corkscrew hairs	Broken hairs Dystrophic hairs	<i>T.violaceum</i> <i>I.soudanense</i> <i>M.lanerottii</i>
5	Vazquez-Lopes F et al (Australas J Dermatol, 2012)	1 children	Dark-skinned	Corkscrew hairs	—	<i>T.violaceum</i>
6	Pinheiro AM et al (An Bras Dermatol, 2012)	1 adult	Black	Comma hairs Corkscrew hairs	—	<i>T.tonsurans</i>
7	Mapelli ET et al (Pediatr Dermatol, 2012)	3 children	Black Dark-skinned	Comma hairs	Dystrophic hairs	<i>T.violaceum</i>
8	Hernandez-Bel P et al (Actas Dermosifilegr, 2012)	2 children	White Black	Comma hairs	Broken hairs	—
9	Neri I et al (JAMA Dermatol, 2013)	1 adult	White	Comma hairs Corkscrew hairs	—	<i>T.tonsurans</i>
10	Ekiz O et al (JEADV, 2013 epub of ahead print)	15 children	Dark-skinned	Comma hairs Corkscrew hairs Black dots Broken & dystrophic hairs	—	<i>M.canis</i> <i>T.verrucosum</i>

*spanish

TINEA CAPITIS IN KOREANS

CASE CONTROL STUDY
AT CHONBUK NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

Background & objectives

- All current available literatures in tinea capitis are based on single observations and small case studies rather than collected trials without large control subjects.
- 1) To know characteristic dermoscopic features of tinea capitis compared with other alopecias
- 2) To assess the potential usefulness of a dermoscopy in clinical diagnosis of tinea capitis and in relation with clinical and mycological features.

To establish the diagnostic usefulness of a dermoscopy in tinea capitis

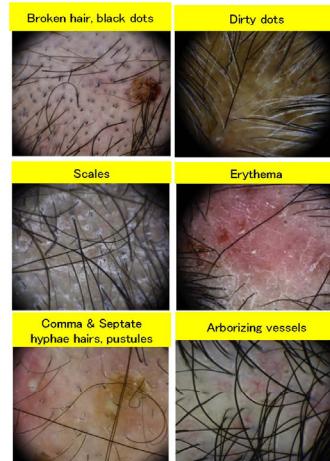
Materials & Methods

- Materials
 - **22 cases of tinea capitis** which were diagnosed by KOH or fungal culture
 - Clinical type: non-inflammatory (8), inflammatory(13), black-dot(1)
 - Morphologic features: endothrix(3), ectothrix(8), Mixed(4), undetermined(3)
 - Species: *M. canis*(15), *T. mentagrophytes*(1), *T. tonsurans*(1), unidentified(6)
 - Compared with 320 normal controls and 329 other alopecia patients
- Dermoscopic examination
 - **polarized hand-held dermoscope (DermLite DL3)** at 10-magnification
 - Dermoscopic images were documented with a digital camera (x3~4)



Results (1): most common dermoscopic findings

Der. Features	Tinea capitis n=22 (%)
Broken hairs	22 (100.0)
Dirty dots	20 (90.9)
Perifollicular scales	19 (86.4)
Black dots	17 (77.3)
Scales	17 (77.3)
Perifollicular erythema	15 (68.2)
Comma hairs	13 (59.1)
Perifollicular pustules/vesicles	13 (59.1)
Septate hyphae hairs	12 (54.5)
Arborizing vessels	12 (54.5)
Diffuse erythema	12 (54.5)
Empty follicles	11 (50.0)
Follicular hyperkeratosis	11 (50.0)
.	.
.	.



Results (2): characteristic dermoscopic findings

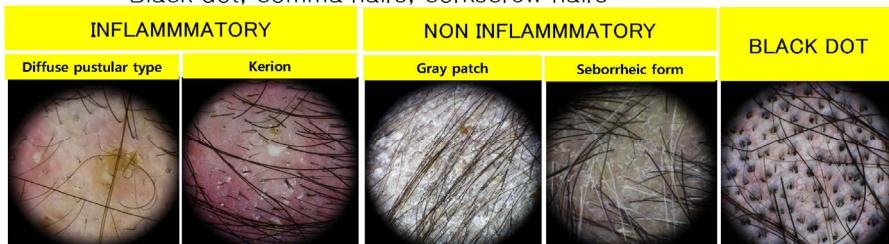
- Comma hairs
- Corkscrew hairs
- Septate hyphae-like hairs (or zigzag hairs)



Dermoscopic features	Tinea capitis	Control group	P-value
Septate hyphae hairs	54.5%	—	0.000
Corkscrew hairs	31.8%	—	0.000
Comma hairs	59.1%	1.5%	<0.005

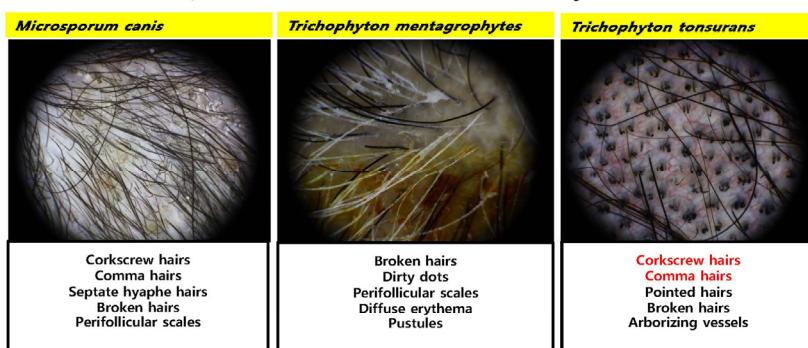
Results (3): Correlation with clinical features

- Inflammatory (Diffuse pustular type, kerion)
 - perifollicular pustules, comma hairs, diffuse erythema: more common
- Noninflammatory (Seborrheic dermatitis-like diffuse scaling, gray alopecic patch)
 - scales (perifollicular and interfollicular): more common
- Black-dot type
 - Black dot, comma hairs, corkscrew hairs



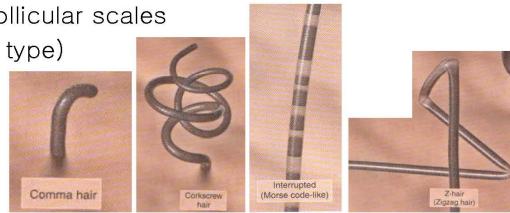
Results (4): correlation with mycological features

- Only three species (*M. canis*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*) were included in this study



Tinea capitis: Summary

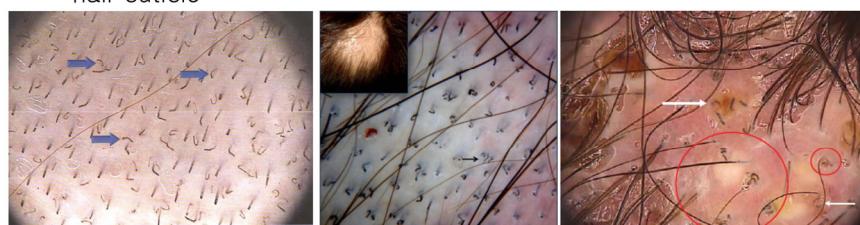
- Corkscrew hairs (**)
- Septate hyphae (Morse code) hairs, Zigzag hairs (**)
- Comma hairs (*)
- -----
- -----
- Black dots, Broken hairs, bent hairs, pointed hairs
- Perifollicular and interfollicular scales
- Pustules (inflammatory type)
- Numerous dirty dots



Comma hairs



- Broken and bended hair shaft (curved shapes resembling commas)
- Homogenous in thickness and evenly pigmented
- Associated with both ectothrix and endothrix
- *M. canis*, *M. langeronii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense*
- partial damage to hair shafts filled with hyphae or damage to the hair cuticle



Corkscrew hairs



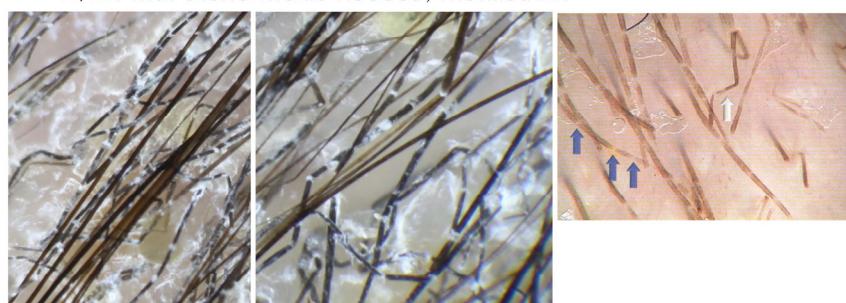
- Multiple twists and intensely coiled shape
- *T.soudanese* infection, but most dermatophytes may induce Corkscrew hairs
- a variation of the comma hair (?), suggesting that it is not a peculiar manifestation in black patients but rather a possible manifestation related to curly hair



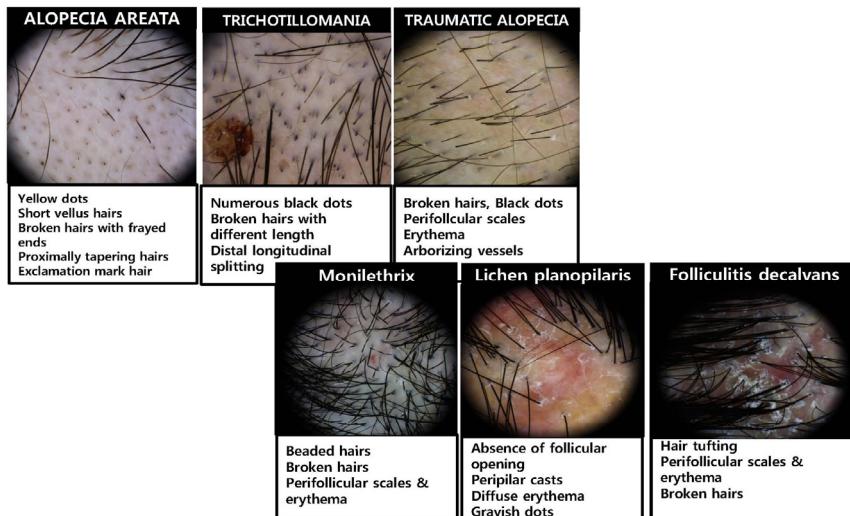
Septate hyphae-like hairs



- Septate hyphae-like hairs, or morse code (interrupted) hairs
- Presence of multiple transverse bands (gaps) relatively regularly distributed throughout the hair shaft
- Zigzag hairs: a variant(?) of septate hyphae-like hairs or corkscrew hairs
- D/Dx with trichorrhexis nodosa, monilethrix



Differential diagnosis



Onychomycosis

- Onychomycosis, fungal infection of nail unit, is most prevalent nail disease about 50% of all onychopathies.
- Subtypes
 - Distal and lateral subungual onychomycosis
 - Superficial onychomycosis (SO)
 - Endonyx onychomycosis (EO)
 - Proximal subungual onychomycosis (PSO)
 - Totally dystrophic onychomycosis (TDO)

The diagnosis is still challenging considering that gold standard tests are time-consuming and often impractical.

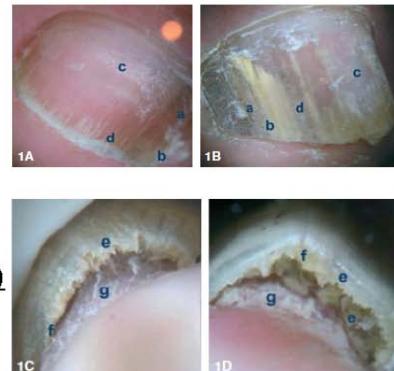


Dermoscopy in Onychomycosis : previous reports

No	Author (Journal, year)	Clinical type (cases)	Dermoscopic features		Microscopic organisms
			Specific	Nonspecific	
1	Nakamura RC et al (Int J Dermatol, 2012)	-	Chromonychia Onycholysis Opacity Longitudinal whitish streaks Subungual keratosis (ruinous aspect) Dermatophytoma Dryness, scaling of the adjacent skin		-
2	Crignis GD et al (Int J Dermatol, 2013)	DLSO (336)	Subungual keratosis (ruinous appearance) Distal subungual longitudinal striae	Chromonychia Thickening of the nail plate Splinter hemorrhage	<i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i> <i>Candida</i>
3	Piraccini BM et al (JEADV, 2013)	DSO (33)	Jagged edge with spikes of the onycholytic area Longitudinal striae	Black dots and globules Matte homogeneous color of the detached nail plate	<i>T. rubrum</i> <i>T. interdigitale</i> <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>
*Negative features: linear edge					

Onychomycosis

- Nail plate (dorsum)
 - a, chromonychia
 - b, onycholysis
 - C, opacity
 - **d, distal streak**
- Nail free edge
 - **e, subungual keratosis (ruinous aspect)**
 - f, chromonychia
 - g, dermatophytoma



Nakamura RC et al. Int J Dermatol 2012;51:484-5

Jagged edge with spikes



- The proximal margin of the onycholytic area: jagged edge, with sharp longitudinal whitish indentations directed to the proximal nail fold (**Aurora pattern**)
- Result from proximal progression of dermatophytes along the horny layer of the nail bed longitudinal ridge
- c.f.) Traumatic onycholysis: linear edge(without spikes) – regular, without indentations



Piraccini BM et al. JEADV 2013;27:509-513

Longitudinal striae

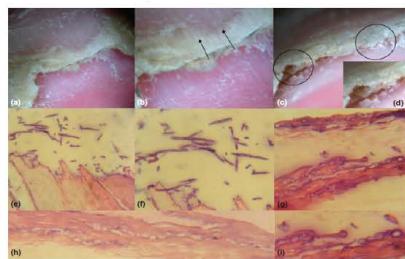
- Longitudinal striae of different colors of the onycholytic nail plate
- Color: white, yellow, orange and brown
- best observed with x40



Piraccini BM et al. JEADV 2013;27:509-513

Subungual keratosis “ruin appearance”

- DLSO (distal and lateral subungual onychomycosis)
- Corresponds to fungal presence in the nail plate
- Due to accumulation of dermal debris reacting to the process of fungal invasion
- Validating the initial presumptive diagnosis of onychomycosis
- Can also be observed in nail psoriasis associated with onychomycosis



Crignis GD et al. Int J Dermatol 2013;Epub ahead of print

ONYCOMYCOSIS IN KOREANS PILOT STUDY AT CHONBUK NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

Background & objectives

- Current available information about dermoscopic features of onychomycosis is very rare. And almost of the information is mainly focused on DLSO subtype.
- 1) To know most frequent and characteristic dermoscopic features of all clinical subtypes of onychomycosis in Koreans
- 2) To identify new additional diagnostic dermoscopic features of onychomycosis which were not ever known

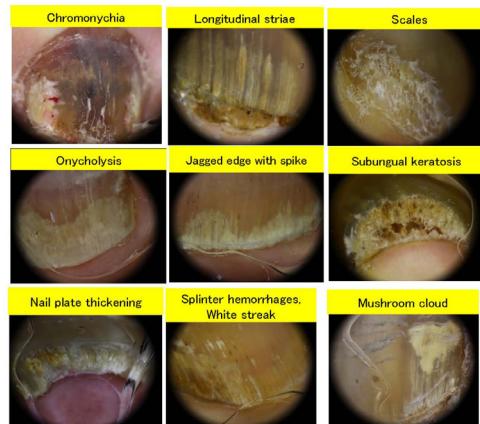
To establish the diagnostic usefulness of a dermoscopy in Onychomycosis

Materials & Methods

- Materials
 - 220 cases of onychomycosis which were diagnosed by KOH or fungal culture
 - Clinical type: DLSO, WSO, PSO, TDO, EO
- Dermoscopic examination
 - polarized hand-held dermoscope (Dermlite DL3) at 10-magnification
 - Dermoscopic images were documented with a digital camera (x3~4)
 - Liquid medium (gel)
 - Nail plate, nail bed, hyponychium, adjacent skin

Result (1): most common dermoscopic findings

Dermoscopic features	Patients, n=220(%)
Chromonychia	178 (80.91)
Longitudinal_striae	133 (60.45)
Scales	133 (60.45)
Onycholysis	110 (50)
Subungual_keratosis	96 (43.64)
Dirty dots	95 (43.18)
Jagged edge_Spikes	93 (42.27)
Thickening_of nail plate ruin aspect	80 (36.36)
Splinter_haemorrhages	55 (25)
Spots or Globules	52 (23.64)
Beaus line	33 (15)
Trachonychia	31 (14.09)
Dots	30 (13.64)
Punctate_rough_surface_Pitting	18 (8.18)
Mushroom_cloud	16 (7.27)
Streaks	15 (6.82)
Linear_edge without spikes	12 (5.45)
Periungual_haemorrhages	11 (5)



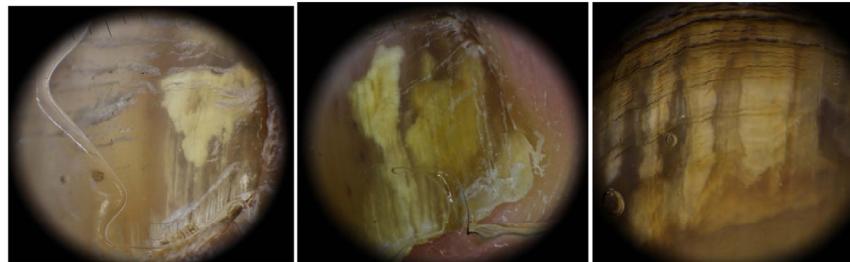
Result (2): subtypes

- DLSO
 - Longitudinal striae, onycholysis, subungual keratosis: more common
- TDO
 - Thickening of the nail plate: more common

Mushroom cloud



- Newly identified features of onychomycosis: not common, but specific
- a distinctive pyrocumulus mushroom-shaped cloud of condensed yellow or whitish blotches resulting from fungal invasion



Onychomycosis: Summary

- Longitudinal striae (**)
- Jagged edge with spikes (**)
- Mushroom cloud (**)
- Subungual keratosis “ruin appearance” (*)
- -----
- Splinter hemorrhages
- Chromonychia (yellow, white, brown, black)
- Spots, dots and globules (yellow, red, black, brown)
 - dermatophyoma
- Periungual scales

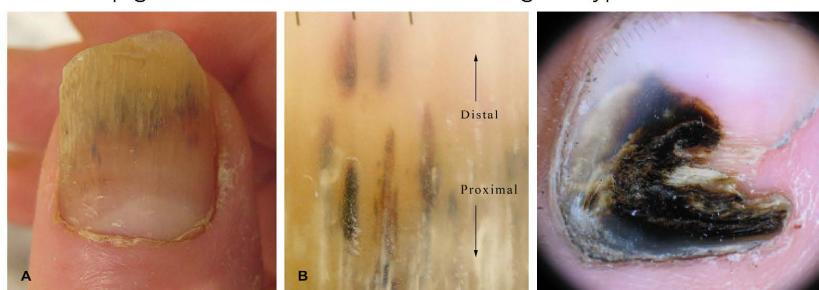
More studies are required to confirm this findings !

Differential diagnosis



Fungal melanonychia

- rare superficial infection that produce brown-to-black nail pigmentation, which may mimic subungual melanoma clinically.
- **Dermoscopy: black or brown streak (linear bands)**, rounded proximally and tapered distally
- Non-pigmented features such as subungual hyperkeratosis



Finch J et al. J Am Acad Dermatol 2012;66:830-41

Differential diagnosis

- Malignant melanoma or benign melanocytic nevi
- Subungual hematoma



Tinea nigra

- Uncommon dematiaceous fungal infection of the palm and soles
- Tropical or subtropical areas of south and central America, Asia, Africa
- Common pathogen: *Hortaea werneckii* (*Exophiala*, *Phaeoannellomyces*, *Cladosporium*)
- Clinical features: gradually enlarging, **irregular brown to black macule**, which can mimic melanocytic lesions, such as acral lentiginous melanoma



Piliouras P et al. Australas J Dermatol 2011;52:191-194

Pigmented spicules



- superficial fine, wispy, light brown strands or 'pigmented spicules'
- Do not follow the furrows and ridges in the skin, as is typically the cases for acral melanocytic lesions



Xavier MH et al. Dermatol Online 2008;14:15

Differential diagnosis

- Acral lentiginous melanoma: parallel ridge pattern
- Junctional nevus: parallel furrow, fibrillar or lattice pattern



Helpful
Tips

TAKE HOME MESSAGE

- TINEA CAPITIS
 - Comma hairs, corkscrew hairs and septate hyphae like hairs
- ONYCHOMYCOSIS
 - Longitudinal striae & jagged edges with spikes (Aurora sign)
 - subungual keratosis (ruin aspect)
 - Mushroom cloud
- TINEA NIGRA
 - pigmented spicules
- Dermoscopy is a simple, fast, inexpensive and non-invasive diagnostic tool, which can be a very useful for clinical diagnosis of superficial fungal infection in selected patients. Advanced studies are needed to confirm this findings with large number of patients.

Dermoscope, a stethoscope for dermatologists



* Use dermoscope in everyday clinical practice !

연자 소개

박 진

- 전북대학교 의학전문대학원 피부과 조교수 -

◀ 학력 ▶

1997년 3월 ~ 2003년 2월	원광대학교 의학과 졸업 (의학사)
2007년 3월 ~ 2009년 2월	전북대학교 대학원 의학과 졸업 (의학석사)
2013년 3월 ~ 현재	전남대학교 대학원 의학과 (박사과정)

◀ 경력 ▶

2007년 3월 ~ 2011년 2월	전북대학교병원 피부과 전공의
2011년 3월 ~ 2011년 9월	전북대학교병원 피부과 전임의
2011년 10월 ~ 2012년 6월	전북대학교 의학전문대학원 피부과 전임강사
2012년 7월 ~ 현재	전북대학교 의학전문대학원 피부과 조교수

◀ 학회활동 ▶

2011년	대한모발학회 및 모발이식학회 정회원
2011년	대한피부과학회 정회원
2012년	한국피부장벽학회 이사
2013년	대한의진균학회 기획 부간사

◀ 관심분야 ▶

탈모증, 더모스코피

제2부

진균감염의 치료

1. 손발톱곰팡이증의 국소치료제 업데이트
이양원 / 건국의대
2. 손발톱진균증의 경구치료제 업데이트
김광호 / 한림의대
3. 전신적 진균감염의 치료제 업데이트
김태형 / 순천향의대

손발톱곰팡이증의 국소치료제 업데이트

이 양 원

건국대학교 의학전문대학원 피부과학교실

손발톱 곰팡이증은 손백선과 발백선을 장기간 치료하지 않고 방치하여 손톱과 발톱에 각각 감염을 일으켜 발생하는 피부 곰팡이증으로 발백선이나 손백선에서 조갑하소피 (hypoonychium)를 통해 조갑상 (nail bed)으로 퍼지고, 조갑 하의 표피로부터 손발톱으로 전파되어 감염이 발생 한다. 손발톱백선 (tinea unguis)은 피부사상균에 의한 조갑 감염을 의미하고, 손발톱곰팡이증 (onychomycosis)은 피부사상균과 칸디다, 피부사상균 이외의 사상균 (non-dermatophytic mold) 등 진균에 의한 손발톱 감염증을 총칭한 것이다.

전체 백선의 10~17%를 차지하며, 최근 전국적으로 조사한 결과는 50대에 가장 많고 60대, 40대, 30대, 70세 이상의 순이었다. 이와 같이 우리나라에서 노인 인구가 증가하고 있고 노인들에게 유병률이 높게 조사되고 있으므로, 상대적으로 손발톱곰팡이증이 증가할 것으로 추측된다. 감염 초기에는 미용적인 문제 외에는 자각 증상이 없어 그대로 방치하는 경우가 많은데 다른 피부 부위로 전파되어 자가접종을 일으키거나 다른 가족 구성원에게 전파할 수 있는 감염원이 되는 경우가 많아 임상적인 중요성이 대두되고 있다.

현재 가장 많이 쓰이고 있는 대표적인 국소 치료제는 amorolfine과 ciclopiroxolamine을 들 수 있는데, 대개 간기능에 문제가 있거나 병용금기 약물의 복용으로 경구용 항진균제를 쓸 수 없는 경우에 사용되고 있으며, 경구용 항진균제와 병용요법으로 치료효과를 높이기 위해 사용되어 왔다. 항진균 효과를 나타내기 위해서는 손발톱에 침투되어 균을 완전히 제거할 때까지 남아 있어야 하는데 국소 항진균제만으로는 충분하지 못한 경우가 많았기 때문이다.

이러한 이유로 경구용 항진균제를 대체할 수 있는 새로운 국소 항진균제의 연구 개발이 필요한 실정인데 최근 손발톱 진균증에 대한 efinaconazole 10% solution의 2상 임상 시험결과가 발표되었고 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064 laser와 Er:YAG 2940nm laser을 이용한 치료효과에 대한 연구도 진행되고 있다. 또한 기존의 경구용 제제인 terbinafine을 lipid based vesicle에 넣어 stratum corneum 통과율을 높인 제제 (TDT 067)도 임상 시험 중에 있으며 iontophoresis를 이용하여 terbinafine의 침투율을 높이는 치료방법과 topical amphotericin B의 치료 효과 등이 보고되고 있다.

연자 소개

이 양 원

- 건국대학교 병원 피부과 부교수 -

◀ 학력 ▶

1996년 2월	경희대학교 생명과학부 유전공학과 졸업 (이학사)
2000년 2월	건국대학교 의과대학 의학과 졸업 (의학사)
2003년 9월	건국대학교 의과대학원 의학석사 학위취득 (피부과학 전공)
2006년 2월	건국대학교 의과대학원 의학박사 학위취득 (피부과학 전공)

◀ 경력 ▶

2000년 3월 ~ 2001년 2월	건국대학교 병원 수련의
2001년 3월 ~ 2005년 2월	건국대학교 병원 피부과 전공의
2005년 3월 ~ 2006년 2월	건국대학교 병원 피부과 전임의
2006년 3월 ~ 2007년 2월	건국대학교 병원 피부과 임상 조교수
2007년 3월 ~ 2011년 2월	건국대학교 병원 피부과 조교수
2010년 9월 ~ 2011년 8월	Michigan State University 방문교수
2011년 3월 ~ 현재	건국대학교 병원 피부과 부교수

손발톱진균증의 경구치료제 업데이트

김 광 호

한림대학교 의과대학 피부과학교실

1. 경구 치료의 현 상황

손발톱진균증에 가장 많이 사용되는 경구용 항진균제로는 azole 계 약물인 itraconazole, fluconazole과 allylamine 계 약물인 terbinafine이 있다. 이러한 azole 계와 allylamine 계 항진균제는 진균 세포막의 주요 성분인 ergosterol의 합성을 억제하는 작용이 있다. Itraconazole은 triazole 계 약물로서 손발톱진균증의 경우 하루 200 mg을 3개월간 복용하도록 권하고 있으며, 최근에는 주기요법으로 하루 400 mg을 1주간 투여 후 3주간 휴약하는 방법을 1주기로 하여 손톱감염에는 2주기, 발톱감염에는 3주기까지 복용하기도 한다. Fluconazole 역시 triazole 계 항진균제로서 주로 칸디다증의 치료에 사용되나 손발톱진균증에도 효과가 있기 때문에 쓰이고는 있으나, itraconazole, terbinafine 보다는 치료율이 떨어지기 때문에 일차적으로는 선택되지 않는다. Allylamine 계 약물인 terbinafine은 하루 250 mg을 손톱감염에는 6주, 발톱감염에는 12주까지 투여하며, itraconazole과 달리 간의 Cytochrome P-450 산화 효소계에 대한 작용이 적어 약물상호작용의 위험이 적으며, 치료 후 재발이 적은 장점이 있다. 2012년 시행된 meta analysis 결과 균류학적 치료 비율 (mycological cure rate)은 terbinafine이 76%으로 가장 높았으며, itraconazole 주기요법 63%, itraconazole 연속요법 59%, fluconazole 48% 순이었다. 이처럼 상대적으로 떨어지는 치료율과 약물상호작용, 내성균주의 발생으로 인하여 새로운 경구 약제의 필요성이 대두되고 있다.

2. 새로운 치료요법 (Treatment regimen)

2-1. Terbinafine 주기요법 (Pulsed therapy)

2012년 시행된 피부사상균 손발톱진균증에서 terbinafine 주기요법과 지속요법의 효과를 비교한 meta-analysis 결과 $250 \text{ mg/day} \times 2 \text{ pulses (4 weeks on/4 weeks off)}$ 요법이 지금까지 시도된 terbinafine 주기요법 중 효과가 가장 높았으며, terbinafine 지속요법에 비교할 만한 결과를 보였다.

2-2. 병합요법 (Combination therapy)

Reference	Treatment sequence (supplemental between month 6 and month 12)	Itraconazole treatment (I)	Terbinafine treatment (T)	Mycological cure (KOH microscopy and culture neg)	Complete cure (mycological + clinical)	Relapse rate during the study ^a
Gupta 2001 ⁶⁰	IIT(T) 12 to 16 weeks	200 mg twice daily for 7 days 1 week on, 3 weeks off	250 mg twice daily for 7 days 1 week on, 3 weeks off	54/75 (72%) 44/90 (48.9%)	39/75 (52%) 29/90 (32.2%)	10/75 11/90
Gupta 2004 ⁶¹	II [I+T] [I+T] T T 6 weeks T 12 weeks III 12 weeks	200 mg daily for 7 days 250 mg daily for 12 weeks 200 mg twice daily for 7 days 1 week on/3 weeks off	250 mg daily for 7 days 250 mg daily for 12 weeks	24/39 (61.5%) 31/40 (77.5%) 22/33 (66.7%)		

^a Participants mycologically cured before week 48 who had a mycological relapse before the end of study at week 72.

Itraconazole과 terbinafine을 병용 혹은 연속하여 6주 치료한 군을 terbinafine 12주 지속요법 군, itraconazole 12주 주기요법 군과 치료효과를 비교하였을 때 비슷한 치료율을 보였다. 치료기간의 측면에서 봤을 때 병합요법이 손발톱진균증의 치료기간을 단축시킬 수 있을 것으로 생각된다.

3. 새로운 경구약제

3-1. 2세대 Triazoles

– Voriconazole

Voriconazole은 fluconazole과 구조적으로 유사하고 생체이용률이 높은 광범위 항진균제로서 *Candida* 종, *Aspergillus* 종, *Scedosporum* 종에 효과가 있으며, Aspergillosis, Candidemia를 포함한 전신 진균감염 등에 승인되어 쓰이고 있다. 손발톱진균증을 일으키는 dermatophytes와 *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* 종, *Scytalidium dimidiatum*을 대상으로 *in vitro* activity를 연구한 결과 높은 항진균효과를 보이기 때문에 난치성 손발톱진균증에 유용한 대체약제가 될 것으로 기대되나, 손발톱진균증 환자를 대상으로 임상연구는 아직 이루어지지 않고 있다.

– Rauconazole

Rauconazole은 fluconazole과 구조적으로 유사한 triazole계 약물로서 sterol C14 탈메틸화를 억제하는 효능은 itraconazole과 유사하며 *Candida* 종, *Cryptococcus neoformans*, 피부사상균, dematiaceous fungi에 항진균효과가 있다. 손발톱진균증 환자를 대상으로 한 1상, 2상 연구에서 밝혀진 가장 효과가 컸던 용량은 200 mg/day을 12주간 복용하였던 군으로 균류학적 치료율은 59%이었다. 약물

부작용은 드물었으며, 두통, 복통이 가장 흔한 약물치료관련 이상반응이었다.

– Pramiconazole

전임상연구 (preclinical studies)에서 pramiconazole은 ketoconazole, itraconazole과 비슷하거나 더 우수한 항진균효과를 보였으며 반감기가 길어 하루 한번 복용이 가능하다. 1상, 2상 연구 결과 *Candida albicans*, *Malassezia globosa*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*의 성장을 억제하였다. 손발톱진균증 환자를 대상으로 한 임상연구는 아직 이루어지지 않았다.

– Posaconazole

Aspergillus 종을 비롯한 비피부사상균성 사상균, *Candida* 종 등의 효모균, zygomycete 감염에 항진균효과가 있기 때문에 손발톱진균증, 피부사상균 감염에 더불어 드문 진균감염 치료에 유용하게 쓰일 수 있다. 현재는 침습성 *Aspergillus*, *Candida* 감염의 치료 및 예방에 사용이 승인되었다. 손발톱진균증 환자를 대상으로 시행한 2상 연구 결과 200 mg/day을 24주간 복용한 군의 치료율이 54.1%, 400 mg/day 을 24주간 복용한 군은 45.5%으로 terbinafine 250 mg/day을 12주 복용한 군 보다 더 높았다. 심각한 약물치료관련 이상반응은 관찰되지 않았으며, 두통, 설사, 오심 등이 관찰되었다. 이러한 치료효과와 안전성은 Posaconazole이 손발톱진균증의 새로운 치료약제가 될 수 있음을 말해준다.

– Albaconazole

경구 생체 이용률이 우수한 약제로 긴 반감기 (평균 70.5시간)로 1주 1회 요법이 가능하다. *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* 종에 대하여 매우 높은 항진균효과를 보이며, 임상연구에서 심각한 부작용은 관찰되지 않았다. 1상 연구 결과 100 mg 캡슐, 400 mg 정제의 생물학적 이용도 (bioavailability)가 동등하지 않았으며, 캡슐제제가 더 우수하였다. 염지발톱의 DLSO 임상형 손발톱진균증 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 400 mg 캡슐을 1주 1회 요법으로 36주간 복용한 그룹의 치료효과가 제일 높았으며, 균류학적 치료율은 71%이었다. 가장 흔한 약물치료관련 이상반응은 상기도감염, 두통, 설사 등이었다. Albaconazole은 손발톱진균증의 기존 경구약제를 대체할 가능성성을 보여주고 있으며, 1주 1회 요법은 치료지속 이행율 (patient adherence)을 높일 수 있다.

– Isavuconazole

In vitro 연구에서 Zygomycetes, *Cryptococcus* 종, *Aspergillus* 종, *Scedosporium* 종, *Fusarium* 종, *Candida* 종에 항진균효과를 보였으며, 추후 손발톱진균증 환자를 대상으로 임상연구가 필요한 실정이다.

3-2. Echinocandine

Echinocandine은 1,3- β -D-glucan의 합성을 억제하는데 이는 *Candida* 종, *Aspergillus* 종의 세포벽의

한 성분으로 Azole 계에 저항을 보이는 균주에 쓰일 수 있다. Cytochrome P-450과 관계없이 대사되기 때문에 다른 약물과의 상호작용을 줄일 수 있다. 하지만 1,3- β -D-glucan이 피부사상균의 세포벽에는 높게 발현되지 않고, 상기 약제가 현재 정맥제제로만 이용가능하기 때문에 손발톱진균증을 대상으로 한 연구는 부족한 실정이다.

3-3. Sordarins

자연에서 유래된 항진균 물질로 fungal translation elongation factor 2의 기능을 차단하는 단백질 합성 억제제로서 Azole 계에 저항을 보이는 균주에 쓰일 수 있다. 이 역시 손발톱진균증을 대상으로 한 연구는 부족한 실정이다.

기존에 손발톱진균증에 시도되었던 voriconazole과 posaconazole 외에 최근에 전신적 진균감염의 치료제로 개발된 다양한 약제들이 손발톱진균증의 치료에 시도되었으나 아직까지는 효능이 입증되지 않거나 임상연구가 부족한 실정이다.

REFERENCES

1. Gupta AK, Paquet M. Improved efficacy in onychomycosis therapy. Clin Dermatol 2013;31:555-563
2. Gupta AK, Simpson FC. New therapeutic options for onychomycosis. Expert Opin Pharmacother 2012; 13:1131-1142
3. Gupta AK, Simpson FC. Investigational drugs for onychomycosis. Expert Opin Investig Drugs 2013 Sep 26. [Epub ahead of print]
4. Shemer A. Update: medical treatment of onychomycosis. Dermatol Ther 2012;25:582-593

연자 소개**김 광 호**

- 한림대학교 피부과 교수 -

◀ 학력 및 경력 ▶

1991년	한림의대 졸업
1991년 ~ 1996년	한림대학교 한강성심병원 인턴 및 레지던트
1996년	피부과 전문의 취득
2002년	고려대학교 의학박사
1999년 ~ 2010년	한림대학교 피부과, 전임강사, 조교수, 부교수
2011년 ~ 현재	한림대학교 피부과 교수
2006년 ~ 2007년	연수, Irving Cancer Research Center, Department of Dermatology, Columbia University Medical Center, New York
2009년 ~ 2012년	대한 피부병리연구학회 학술이사 대한 의진균학회 무임소이사, 총무이사
2006년 ~ 현재	대한피부과학회 경기지부회 총무이사
2013년 ~ 현재	대한 손발톱연구회 학술이사

MEMO

전신적 진균감염의 치료제 업데이트

김 태 형

순천향대학교 의과대학 감염내과

전신적 진균감염 (invasive fungal infections; IFIs)은 면역저하자, 장기간 입원치료를 받는 환자들 가운데 증가하고 있으며 여러 가지 새로운 약들이 많이 개발되고 있음에도 치료성적이 나쁜 편이다. 특히 중환자실 환자의 19%는 *Candida*를 주종으로 하는 진균이 차지하고 있고¹, 침습적 진균감염의 사망률은 약 50%이다. 따라서 침습적 항진균요법은 최종적인 치료뿐만 아니라 위험이 높다고 여겨지는 상황에서의 경험적 항진균요법과 예방적 항진균요법이 매우 중요하다. 최종적인 치료에 비해서 경험적 혹은 선제적 치료와 예방적 사용의 경우는 그 대상자의 범위가 많아지게 된다. 유럽의 169개 중환자실에서 시행된 cross sectional cohort 연구에 따르면 전체 중환자실 환자의 7.5%에서 항진균제가 처방되었고 그 중 2/3의 환자들은 최종적으로 침습적 진균질환이 증명되지 않았다². 그만큼 과거에 비해서 더 많은 환자들에게 항진균제가 사용되는데 이 때 반드시 개선되어야 하는 것은 사용되는 항진균제의 안전성이다. 실제로 안전성이 강조된 새로운 약제가 최근 10년 사이 많이 도입이 되었고³ 국내에서도 2003년부터 caspofungin, 2006년부터 voriconazole, 2008년부터 micafungin 등 새로운 약제가 처방되기 시작하여 그 사용빈도가 매년 급격하게 증가하였다⁴.

1. Polyene

Polyene계 항진균제는 1950년대에 소개되어 최초의 azole인 imidazole계 항진균제가 소개된 1980년대 중반까지는 거의 유일한 침습적 진균질환의 치료제였다. 그 중 amphotericin B는 여전히 넓은 영역에서 쓰이는 약제이고 치료용량을 제한하는 주사관련 독성, 신독성의 문제 때문에 3가지의 lipid based formulation이 약 20년째 쓰이고 있으나 효능과 이상반응에 초점을 둔 임상연구의 결과는 아직도 부족한 편이다⁵. 호중구감소 발열상황에서의 경험적 치료상황에서 lipid based formulation⁶ conventional amphotericin B보다 독성뿐 아니라 breakthrough 침습적 감염의 예방하는 효능도 우월하다⁵. 각각의 약물은 각 조직에 따라서 서로 다른 조직 친화성을 가지고 있다. 통상적으로 amphotericin B lipid complex는 conventional amphotericin B deoxycholate에 비해서 4 배 정도 높은 용량을 쓴다. 그러나 probable과 proven 침습적 mold 감염병을 대상 (n = 201)으로 amphotericin B lipid complex 3 mg/kg/day와 10 mg/kg/day을 면역저하상태 환자들 가운데 비교한 결

과 높은 용량을 쓸 때 추가적인 이득이 증명되지 않았었다⁶.

2. Triazoles

Azole계 항진균제는 가장 오래된 계열이고 여전히 그 역할이 중요하다. 중환자들 가운데 침습적 호흡기 감염의 대부분은 mold이며 Aspergillosis를 겨냥하여 voriconazole, posaconazole 등 넓어진 스펙트럼의 새로운 triazole이 치료제로 소개되었고, isavuconazole, raruconazole, albaconazole 등도 개발단계에 있다.

1) Voriconazole은 넓어진 스펙트럼 덕분에 Aspergillosis 외의 mold인 fusariosis, scedosporiosis, phaeohyphomycosis, *Trichosporum* 감염 등의 치료에도 추천한다.

2) 경구약제만 존재하는 posaconazole의 경우는 *Aspergillus* 뿐 아니라 zygomycosis, *Fusarium*, *Scedosporium apiospermum*에도 효과적이다. Posaconazole을 제외한 나머지 triazole은 모두 신기능 저하에 따른 용량보정이 필요하다.

Triazole의 약동학적인 효능 지표는 24시간 AUC/MIC이고 최고 효능의 50%에 도달하기 위해서는 그 값이 25 (12~25) 정도가 되어야 한다⁷. 새 triazole 중 posaconazole은 fluconazole 대신 조혈모세포 이식 환자와 같이 위험군의 예방적 항진균제로 쓰이기도 한다.

3. Echinocandins

Echinocandins는 진균 세포벽의 1, 3-beta-D-glucan 합성을 억제하는 새로운 계열의 항진균제이다. Caspofungin, micafungin, anidulafungin이 순서대로 국내 도입이 되어 사용 중이고 azole과 polyene에 대해서 내성인 *Candida*와 *Aspergillus*와 심지어는 *Pneumocystis*에 대해서 시험관적 효능이 있다. 또한 침습적 진균감염의 치료에 대한 비열등성 시험 결과가 알려져 있다. 각각의 약제는 모두 스펙트럼이 상당히 유사하지만 임상연구 결과 얻어진 적응증은 차이가 있다.

1) Caspofungin은 호중구감소증 발열상황에서 경험적 항진균요법으로 승인을 받았다. Fluconazole이 *Candida*가 만들어낸 biofilm에 대해서 효과가 없는데 비해서 caspofungin은 특히 *C. albicans*, *C. glabrata*에 대해서 MIC80이 낮은 편이다⁸.

2) 시험관적 감수성은 *Aspergillus*까지 있지만 micafungin은 조혈모세포 이식 환자의 항진균 예방요법으로 사용을 승인 받았다^{9,10}.

3) Anidulafungin은 미국에서는 가장 먼저 개발된 약이지만 국내에는 가장 늦게 수입되었다. 주로 중환자실 환자나 치료에 반응하지 않는 침습적 *Candida* 감염의 치료에 효과적이고 안전하다.

임상연구에 기초한 최초의 적응증은 식도 *Candida* 감염, 침습적 *Candida* 감염에서 시작되었다. Amphotericin B 혹은 voriconazole과 병합사용 때 의미 있는 약물상호의 문제가 생기지 않았다¹¹. 안전성에 있어서 echinocandins는 신기능, 간기능 손상에 따른 농도 보정이 필요하지 않다.

참고문헌

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K, Investigators EIGO. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-2329
2. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl JP, Francais A, Martin C, Guidet B, Timsit JF. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection*. *Critical Care Medicine* 2012;40:813-822
3. Paiva JA, Pereira JM. New antifungal antibiotics. *Current opinion in infectious diseases*. 2013;26:168 -174
4. Kim SI, Kang MW. Current Usage and Prospect of New Antifungal agents in Korea. *Infection and Chemotherapy* 2010;42:209
5. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013; 73:919-934
6. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R, AmBiLoad Trial Study G. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-1297
7. Andes D. Clinical utility of antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2004;17:533-540
8. Choi HW, Shin JH, Jung SI, Park KH, Cho D, Kee SJ, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Species-specific differences in the susceptibilities of biofilms formed by *Candida* bloodstream isolates to echinocandin antifungals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007;51:1520-1523
9. Bal AM. The echinocandins: three useful choices or three too many? *International Journal of Antimicrobial agents*. 2010;35:13-18
10. Temesgen Z, Barreto J, Vento S. Micafungin - the newest echinocandin. *Drugs of Today*. 2009;45:469 -478
11. Morace G, Borghi E, Iatta R, Montagna MT. Anidulafungin, a new echinocandin: in vitro activity. *Drugs* 2009;69 Suppl 1:91-94

MEMO

대한의진균학회 제10차 심포지움 초록집

2013년 11월 18일 인쇄

Printing : November 18, 2013

2013년 11월 22일 발행

Publishing : November 22, 2013

발행인 : 안 규 종

Publisher : Kyu Joong Ahn, M.D.

편집인 : 조 소연

Editor : Soyun Cho, M.D.

발행처 : 대한의진균학회

Published by:

Korean Society for Medical Mycology

700-721

대구시 중구 동덕로 130

Department of Dermatology 130

경북대학교병원 피부과

Dongdeok-ro Jung-gu Daegu 700-721

전화 : (053) 420-5838

Tel : 82-53-420-5838

팩스 : (053) 426-0770

Fax : 82-53-426-0770

e-mail : weonju@knu.ac.kr

e-mail : weonju@knu.ac.kr

인쇄처 : 서 흥 출판사

학회 홈페이지 : www.ksmm.org

Tel : 702-0143, Fax : 714-7062

e-mail : shbio2001@hanmail.net
