

# 대한의진균학회 제6차 심포지움 초록

- 일 시 : 2003년 10월 31일 (금) 13:00-18:00
- 장 소 : 서울의대 암연구소

▶ 주제 : 백선의 진단과 치료 ◀



대한의진균학회 발행

Published by the Korean Society for Medical Mycology

# 대한의진균학회 제6차 심포지움 초록

- 일 시 : 2003년 10월 31일 (금) 13:00-18:00
- 장 소 : 서울의대 암연구소

▶ 주제 : 백선의 진단과 치료 ◀



대한의진균학회 발행

Published by the Korean Society for Medical Mycology



◆ 대한의진균학회 제6차 심포지움 진행계획표 ◆

시 간		내 용
13 : 00 – 13 : 30		등록 및 슬라이드 접수
13 : 30 – 13 : 40		개회사
13 : 40 – 14 : 00	SP1	김기홍 교수 (영남의대)
14 : 00 – 14 : 20	SP2	김정애 교수 (서울의대)
14 : 20 – 15 : 10	SL1	Wu Shaoxi 교수 (Institute of Dermatology of Chinese Academy of Medical Sciences and Peiking Union Medical College)
15 : 10 – 15 : 40		Coffee Break
15 : 40 – 16 : 00	SP3	유희준 교수 (한양의대)
16 : 00 – 16 : 20	SP4	원영호 교수 (전남의대)
16 : 20 – 16 : 40	SP5	안규중 교수 (건국의대)
16 : 40 – 17 : 10	SL2	노승미 차장 (건강보험심사평가원)
17 : 10 – 18 : 00		간담회

## ● 대한의진균학회 제6차 심포지움 연제 순서 ●

- 
- ◆ 특별강연 SL1 14:20-15:10  
좌 장 : 노병인 (중앙의대 피부과학교실)  
제 목 : Opportunistic fungal infection in China  
연 자 : Wu Shaoxi (Professor of Institute of Dermatology of Chinese Academy of Medical Sciences and Peiking Union Medical College)
  
  - ◆ 특별강연 SL2 16:40-17:10  
좌 장 : 최강원 (서울의대 내과학교실)  
제 목 : 항진균제 심사기준 및 사례  
연 자 : 노승미 (건강보험심사평가원)
  
  - ◆ 연제 발표 SP1 13:40-14:00  
좌 장 : 조백기 (가톨릭의대 피부과학교실)  
제 목 : 진균의 특성과 피부 사상균의 육안적 소견 및 현미경 소견  
연 자 : 김기홍 (영남의대 피부과학교실)
  
  - ◆ 연제 발표 SP2 14:00-14:20  
좌 장 : 조백기 (가톨릭의대 피부과학교실)  
제 목 : 백선균의 분자생물학적 동정  
연 자 : 김정애 (서울의대 피부과학교실)
  
  - ◆ 연제 발표 SP3 15:40-16:00  
좌 장 : 신완식 (가톨릭의대 내과학교실)  
제 목 : 백선의 임상양상 및 진단  
연 자 : 유희준 (한양의대 피부과학교실)
  
  - ◆ 연제 발표 SP4 16:00-16:20  
좌 장 : 신완식 (가톨릭의대 내과학교실)  
제 목 : 백선의 국소용 치료제  
연 자 : 원영호 (전남의대 피부과학교실)
  
  - ◆ 연제 발표 SP5 16:20-16:40  
좌 장 : 신완식 (가톨릭의대 내과학교실)  
제 목 : 백선의 경구용 치료제  
연 자 : 안규중 (건국의대 피부과학교실)
-

## Opportunistic Fungal Infections in China

Wu Shaoxi, M.D and Guo Ningru, M.D

*Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences  
& Peiking Union Medical University, Nanjing, China*

In the past two decades, many remarkable changes occurred in our way of life to promote the producing of opportunities for fungal infections. In our massive survey during 1986 and 1998 in 30 provinces including Taiwan, the incidences of opportunistic fungal infections were dramatically increased. Such as *Candida albicans* infection, in 1986 the incidence only 5.1% while in 1996 the incidence was increased to 19.6%. The status of *Aspergillus spp.* infections were more or less alike. Here we introduce some opportunistic fungal infections in China.

1. Portals of entry: Systemic fungal infections, usually acquired through inhalation, causing initially lung lesions, but may spread to many other organs. Although new species of fungi are frequently as causes of disease in immunocompromised hosts, most of the reported opportunistic fungal infections still remain candidiasis, aspergilosis, cryptococcosis and penicilliosis etc.

2. Pathogenicity of fungi: With few exceptions, pathogenicity among the fungi is not necessary for the maintenance or dissemination of the species. The ability of fungi to cause human disease appears to be an accidental to immunological status of the host and environmental exposure, rather than to the infecting organism.

3. Mycoses in cancer and organ transplant neutropenic patients: In the neutropenic patient, virtually any fungus able to grow at 37°C that gains access to the blood-stream may cause disseminated infection. Neutropenia, chemotherapy included damage of the mucosa and the use of broad spectrum antibiotics that destroy the normal microbiota, are the major cause of systemic fungal infections in these patients especially candidiasis.

4. Mycoses in AIDS patients: The emergence of the HIV infection and the consequent epidemic of AIDS now become a very important problem in opportunistic fungal infection.

5. Other opportunistic fungal infections: Many other opportunistic fungal infections not mentioned herein may become an emerging health problem in some particular risk groups. *Malassezia* and *Trichosporon* are considered two emerging pathogenic yeast-like basidiomycetous fungi.

6. Early diagnosis and suitable treatment are very important: Keeping in mind that fungi are significant and increasingly cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients and that the opportunistic infections they cause are severe and life threatening, a rapid diagnosis and efficient therapeutic measures are essential.



## 항진균제 심사기준 및 사례

건강보험심사평가원 심사부

노 승 미

### 1. 약제의 심사기준

- 심사평가원은 요양급여비용의 심사를 담당하고 진료의 의학적 적정성을 평가하는 특수한 목적수행을 고유기능으로 하는 국민건강보험법에 의하여 설립된 법정 공법인임. 따라서 심사평가원은 심사의 공정성과 전문성을 제고하고 건강보험 범위내에서 진료의 적정성 평가를 통하여 국민을 의학적, 경제적으로 보호하는데 그 목적이 있음.

- 또한 요양기관 및 국민에 대한 서비스를 강화하고 지역의료인이 참여한 전문심사 기능 활성화 및 조직운영의 효율성을 높이기 위하여 본원은 종합전문요양기관, 종합병원, 치과대학 부속병원, 한방병원의 요양급여 비용의 심사를 담당하고, 지원은 병원, 의원, 치과병원, 치과의원, 한방의원, 약국 및 보건기관의 요양급여 비용의 심사를 담당하고 있음.

- 심사의 원칙

- ❖ 요양급여 비용의 심사는 건강보험법 시행규칙 제 13조에 의하되 의학적·전문적 판단이 요구되는 사항은 진료심사평가위원회의 의학적 전문지식에 대한 자문을 받아 공정하고 타당하게 심사함.
- ❖ 의학적으로 인정되는 범위안에서 비용효과적인 방법으로 요양급여가 이루어졌는지 여부를 심사함.
- ❖ 요양급여는 “건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙” 등에 의거, 적정하게 이루어졌는지의 여부에 대하여 심사함.
- ❖ 요양급여비용이 요양급여비용 산정기준 (고시) 등을 정확하게 적용하여 산정되었는지의 여부에 대하여 심사함.

- 약제 심사의 기준은 국민건강보험 관계법령, 보건복지부 행정해석, 진료심사평가위원회가 심의·결정한 심사지침, 그 외 복지부장관이 고시한 사항 등을 그 기준으로 하며,

요양급여 기준에 관한 규칙 (별표 1) 요양급여의 적용기준 및 방법 3. 약제의 지급

가. 처방·조제 (2)에 의하면

의약품은 약사법령에 의하여 허가 또는 신고된 사항 (효능·효과 및 용법·용량 등)의 범위안에서 환자의 증상 등에 따라 필요적절하게 처방·투여하여야 한다. 다만, 안정성·유효성 등이 있는 의약





- 콜로이드성 앰포실 주사 (colloidal amphotericin B)                      고시 제 2002-93호 (2002. 12. 27)
- : 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정. 기준 이외에 투여한 경우에는 약값의 100분의 100을 본인이 부담하도록 함.

○아      래○

기존의 유사 항진균제 (훈기존주)로는 치료에 실패하였거나 투여가 불가능한 경우 누적 투여 용량 2.5 g까지 인정함 (이 경우 진료담당의사의 소견서를 첨부하여야 함.                      2003. 1. 1 적용).

4. 착오청구 사례 (종합전문요양기관)

사례 1>

발백선증 상병으로 스포라녹스 캡셀 100 mg/일. 42일 처방하여 식약청 허가사항 (용법·용량) 참조 30일로 심사조정.

사례 2>

발백선증 상병으로 스포라녹스 캡셀 200 mg/일. 14일 처방하여 식약청 허가사항 (용법·용량) 참조 100mg/일. 14일로 심사조정.

사례 3>

체부백선증 상병으로 스포라녹스 캡셀 100 mg/일. 21일 처방하여 식약청 허가사항 (용법·용량) 참조 15일로 심사조정.

사례 4>

발백선증 상병으로 후나졸캡셀 150 mg/주. 8주 처방하여 식약청 허가사항 (용법·용량) 참조 6주로 심사조정.

사례 5>

외음 및 질의 칸디다증으로 디푸루칸 캡셀 200 mg/일. 12일 처방하여 식약청 허가사항 (용법·용량) 참조 150 mg/일. 1일로 심사조정.

5. 백선 치료제의 유사약제 비교표

상품명	스포라낙스	푸루나졸	라미실
성분	Itraconazole 100 mg	Fluconazole 50 mg	Terbinafine 125 mg
효능·효과	칸디다성 질염. 어루러기. 피부사상균증 (체부백선, 고부백선, 수부백선, 족부백선) 조갑진균증 등	조갑진균증. 족부백선. 체부백선. 고부백선. 어루러기 및 칸디다증을 포함한 피부진균감염증 등	피부사상균증. 족부백선. 고부백선. 체부백선. 조갑진균증. 소아두부백선.
용법·용량	- 조갑진균증 ❖ 주기요법-1회 2캡셀씩 1일 2회 1주간 복용한 후 3주간 휴약하는 방법을 1주기로 하여 손톱에만 감염된 경우 2주기까지 발톱에 감염된 경우 3주기 까지 복용. ❖ 연속요법 1일 1회 2캡셀씩 3개월간 복용. - 수부, 족부백선 ❖ 시간형: 1일 1회 1캡셀을 15일간 복용 ❖ 손·발바닥형: 1일 1회 1캡셀을 30일간 복용 - 체부·고부백선: 1일 1회 1캡셀을 15일간 복용 - 외	- 조갑진균증 1주 1회 150 mg (3캡셀) 씩 투여. 투여기간은 손, 발톱이 다시 자랄 때까지 (새로운 손톱이 자라는데 걸리는 시간은 보통 3~6개월, 발톱의 경우 6~12개월). - 족부, 체부, 고부백선 50 mg 1일 1회씩 또는 150 mg을 1주 1회씩 2~4주간 투여. 족부백선의 경우 6주간 투여가 필요할 수도 있음. - 외	- 조갑진균증 1일 2회, 1회 125 mg, 또는 1일 1회 250 mg을 통상 6주~3개월간 투여 (발톱의 경우 일부 환자에서는 6개월 내지 그 이상 걸릴 수 있음). - 족부백선 위용량으로 2~6주 투여. - 고부백선 위용량으로 2~4주 투여. - 체부백선 위용량으로 4주 투여 - 외
상한가	1,349원/cap	2,671원/cap	812원/정
상병별, 치료기간 당 소요 비용	- 조갑진균증 (주기요법) 손톱 (4×7×2주기) 75,544원 발톱 (4×7×3주기) 113,316원 - 조갑진균증 (연속요법) 2×3개월 242,820원 - 수, 족부백선 시간형: 20,235원 손발바닥형: 40,470원 - 체부, 고부백선: 20,235원	- 조갑진균증 3개월 투여: 96,156원 6개월 투여: 192,312원 - 족부백선 매일투여시 6주: 112,182원 150 mg/주. 6주: 48,078원 - 체부, 고부백선 매일투여: 37,394~74,788. 150 mg/주: 16,026~32,052.	- 조갑진균증 3개월: 146,160원 6개월: 292,320원 - 족부백선 (2~6주) 22,736~68,208원 - 체부, 고부백선 (2~4주) 22,736~45,472원

## 진균의 특성과 피부 사상균의 육안적 소견 및 현미경 소견

영남대학교 의과대학 피부과학교실

김 기 흥

진균은 동, 식물과 더불어 생물의 중요한 부분을 차지하고 있다. 진균의 형태가 식물의 뿌리, 줄기 처럼 형성되어 있어 처음에는 식물의 한 부분으로 인식하였다. 그러나 식물에는 기능적 및 형태학적으로 가장 중요한 특징인 광합성을 하기 위해 엽록소가 필수적이며, 이에 비해 진균은 엽록소가 없으므로 광합성을 할 수 없으며 다른 유기체로부터 영양분을 섭취해야 한다. 세포학적으로 진균은 유핵 세포로 세포벽은 키틴, 세포질막은 ergosterol로 구성되어 있어 식물이나 다른 미생물들과 차이를 보인다. 그러므로 동물계, 식물계와 더불어 생물의 5계 (kingdom) 중의 하나인 진균계로 분류하고 있다 (Whittaker, 1969).

식물은 영양분을 섭취하여 살아가는 동안에는 잎이 중요한 기능을 하고 있어 잎과 줄기 등의 특징으로 구별하여야 하나, 꽃이 피거나 열매를 맺으면 그 식물의 특징이 더 잘 나타나므로 더 뚜렷하게 구별될 수 있다. 진균도 역시 영양상태에서의 특징보다는 생식포자를 생성하는 시기에는 그 진균의 특징이 더 뚜렷하게 나타날 수 있다. 그러므로 생식포자의 형태와 특징에 따라 분류하고 생식포자를 형성하지 않거나 발견할 수 없을 경우에는 분류와 동정에 애로가 있다. *Zygomycetes*는 zygospore를 형성하고, *Ascomycetes*는 ascospore, *Basidiomycetes*는 basidiospore를 형성하며, *Deuteromycetes*는 명확하게 생식포자를 형성하지 않거나 발견할 수 없어 위의 3가지로 분류할 수 없는 것들을 따로 분류한 것이다. 피부사상균은 생식포자가 발견되지 않아 *Deuteromycetes*로 분류하였으나 그 후 ascospore를 형성하는 것을 확인한 후 *Ascomycetes*에 속하는 것이 확인되었으며 아직까지 유성세대가 확인되지 않은 것들도 있다.

### Classification of fungus

Class	Hypha	Sexual spore	Asexual spore
<i>Zygomycetes</i>	aseptated	zygospore	sporangium
<i>Ascomycetes</i>	septated	ascospore	conidium
<i>Basidiomycetes</i>	septated	basidiospore	conidium
<i>Deuteromycetes</i>	septated	not found	conidium

진균은 자연 속에 광범위하게 분포하고 있는데 주로 죽은 동, 식물을 분해하여 다른 동물들에게 먹이를 제공하거나 식물에게는 영양분을 제공하고 있어 유기물의 순환에 중요한 역할을 담당하고 있

다. 그러므로 대부분은 자연에 순응하여 실온에서 자라지만 동물이나 사람에게 감염을 일으킬 수 있다. 감염을 일으키기 위해서는 진균이 체온에 적응할 수 있는 능력과 개체의 면역을 극복할 수 있어야 한다. 사람에게 병원성이 있는 진균은 이 2가지를 극복한 것들이며, 기회감염을 일으키는 것은 체온에는 적응할 수 있으나 정상적인 면역상태에서는 살아남지 못하여 감염을 일으킬 수 없으나 면역이 떨어진 상태에서는 감염을 일으킬 수 있는 것들이다.

피부사상균은 각질호성 진균이다. 즉 동물들 중 육식동물은 고기를 먹으면서 살아가고 있고, 채식 동물은 풀을 먹고 살아가는 것처럼 진균들도 여러 가지 유기물 중 좋아하는 것들이 있다. 그 중 피부사상균은 각질을 분해할 수 있는 *keratinase*라는 강력한 무기가 있어 각질을 분해하여 살아갈 수 있다. 그러므로 각질이 있는 피부, 모발, 손톱과 발톱 등에 기생하여 번식하면 피부에서는 조직에 반응을 일으켜 병변이 나타난다. 백선에서 조직반응이 나타나는 것은 피부사상균이 진피에 있지 않고 피부의 각질, 모발, 손톱과 발톱에서 자라므로 직접 접촉은 없지만 이들이 살아가면서 분비하는 대사물질이 진피로 유입되어 조직에 반응을 일으킨다. 조직반응이 일어나면 표피에서 증식이 일어나고 각질이 떨어져 나가면서 치유과정이 일어나며, 병변은 주위로 퍼진다. 그러므로 진균검사를 하기 위해 시료를 채취할 때는 병변의 가장자리에서 미세한 인설이나 *keratinase*에 의해 부스러진 모발, 손톱과 발톱을 채취하는 것이 진균검사의 양성율을 높일 수 있다.

#### 진균배양시 주의사항

##### \* sampling

1. cleansing
2. dried up
3. 충분한 양의 material

skin; fine scales

hairs; broken hairs

nail: free margin을 제거하고 가장 proximal part

##### \* 배지

1. 냉장고에 보관하였던 것을 실온과 같게 하여 사용
2. 표면에 물기가 있으면 거꾸로 세워서 제거 후 사용
3. 보관하는 배지는 건조되지 않게 유지

##### \* 배양시

1. aseptic procedure: tube입구와 칼의 손잡이 부분
2. tube: bottom up; 공기중의 포자가 들어가서 오염되는 것을 방지
3. 많은 가검물을 배지가 풍부한 쪽에 심을 것

##### Culture media

Sabouraud dextrose agar, Mycosel agar, DTM, potato dextrose agar, trichophyton media

진균을 동정하는 목적은 지역적인 분포특성을 파악하고, 지속적인 조사를 통해 어떤 균종의 증감, 유입, 소멸 등의 변화를 파악할 수 있으며, 동물에서 사람으로의 감염경로 추적, 같은 사람에서 한



*T. yaoundei*

*T. soudanense*

microscopic structures of dermatophytes

1. hyphae: asexual reproductive structures septation patterns; raquet, spiral, favic chandelier, nodular body pigmentation
2. conidium: A unicellular or multicellular fungal element specialized to detach from the mycelium and disseminate, thus serving as an asexual reproductive structure
  - \* microconidium: the smaller of two types of conidium produced by the same fungus, often unicellular
  - \* macroconidium: the larger of two types of conidium produced by the same fungus, often multicellular
3. spores: a fungal propagative element, produced either as part of a sexual process or an asexual reproductive process (sporangiospore)

Characteristics of genus of dermatophytes

	Macroconidia	Microconidia	Infection
<i>Microsporum</i> spp.	spindle-shaped macroconidia with spiny surface	numerous, borne singly or in grape-like cluster	skin, hair
<i>Trichophyton</i> spp.	pencil or fusiform shaped macroconidia with smooth surface	few in number, borne in single, sessile fashion from the hyphae	skin, hair, nail
<i>Epidermophyton</i> spp.	boat-shaped macroconidia with smooth surface, single or in cluster of 2 or 3	not produced	skin, nail

Characteristic of Dermatophytes

*Epidermophyton floccosum*

colony appearance:

- \* slow growth
- \* texture membranous becoming felty to powdery
- \* color: yellow to khaki on the surface; chamois to brown on the reverse
- \* pleomorphism

microscopic appearance:

- \* macroconidia; club-shaped, with thin, smooth walls, solitary or in groups
- \* microconidia; absent
- \* chlamydoconidia (chlamydospores) formed in large numbers in mature colonies
- \* pleomorphism; cultures rapidly manifest pleomorphism, in which white, atypical sectors soon arise on the colony surface.; deterred by maintaining strains on Sabouraud glucose agar containing 3 to 5% sodium chloride.





- \* BCP-milk solids-glucose agar; sky blue color
- \* rough-walled macroconidia on 3% & 5% salt-amended Sabouraud agar

*Trichophyton*

- \* From a taxonomic point of view, *Trichophyton* is distinguished from *Microsporum* by its smooth walls.
- \* For the identification of many species, it is **especially important to examine the morphology of the the microconidia.**
- \* In the species which are normally sterile in culture, the colony appearance, certain physiological tests, and sometimes the type of the lesion will prove useful in identification.

*Trichophyton rubrum*: anthropophilic

colony appearance:

- \* growth; slow to moderately rapid
- \* texture; downy, sometimes powdery
- \* color: white to pale pink on the surface; typically wine red, sometimes brown, yellow or even white or no-colored on the reverse

microscopic appearance:

- \* macroconidia; multi-septate, pencil-shaped or cigar-shaped, often absent
- \* microconidia; numerous to rare, unicellular, club-shaped to pyriform, solitary along hyphae or sometimes in cluster

physiologic tests:

- \* urease test: negative
- \* hair perforation: negative
- \* growth factor requirements: none
- \* potato glucose agar, commeal glucose agar: production of red pigment on the reverse of the majority of isolates which remain unpigmented on Sabouraud glucose agar.

*T. mentagorphytes*: Zoophilic or anthropophilic

colony appearance:

- \* growth; rapid or moderately rapid
- \* texture; downy or powdery (anthropophilic) or granular (zoophilic)
- \* color: white to creamy on the surface; red-brown, brown or yellow on the reverse

microscopic appearance:

- \* macroconidia; muliseptated, mostly club-shaped, with thin smooth walls, solitary often absent (anthropophilic)
- \* microconidia; unicellular, round or pyriform, in closely re-branched cluster or along otherwise undifferentiated



- \* hair perforation: negative; positive
- \* growth factor requirements: thiamine required, and also often inositol

*T. megninii*

- \* one of the most difficult dermatophytes to recognize on initial examination
- \* identical to *T. rubrum*
- \* grow on ammonium nitrate + histidine but not without histidine

## 결 론

우리는 여러 사람을 만나지만 만나는 모든 사람이 친구가 될 수는 없다.  
친구가 되기 위해서는 자주 만나고 사귀면서 친해져야 한다.  
마찬가지로 균을 분리하여 자주 균주의 성장을 관찰하고 현미경으로 소견을 관찰하는 기회가 많아야 한다.

이번 심포지움을 통해 진균, 특히 피부사상균에 대한 관심을 갖는 계기가 되기를 바랍니다.

● 연자 소개 ●

성 명 : 김 기 흥  
생년월일 : 1947년 3월 25일

❖ 학 력 ❖

1971. 2                        경북대학교 의과대학 (의학사)  
1974. 2                        경북대학교 대학원 (의학석사)  
1982. 2                        경북대학교 대학원 (의학박사)

❖ 경 력 ❖

1972. 3. 1 ~ 1976. 2. 28        경북대학교 의과대학부속병원 피부과 레지던트  
1982. 11. 1 ~ 1984. 10. 31     부산 메리놀병원 피부과장  
  
1989. 7. 1 ~ 1989. 12. 31       Louisiana States University Medical Center,  
  Dept. of Dermatology and Mycology Lab. Fellow  
1992. 9 ~ 1992. 11                The University of New South Wales에서 의학교육연수  
  
1985. 11 ~ 1996. 12                대한피부과학회지 편집위원  
1984. 11. 1 ~ 1999. 2                영남대학교 의과대학 주임교수 및 부속병원 피부과장  
2000. 10 ~ 2001. 9                대한피부과학회 부회장  
1996. 12 ~ 현재                    대한의진균학회지 편집위원  
1996. 12 ~ 현재                    대한의진균학회 평위원  
2002. 5 ~ 현재                    대한의진균학회 부회장  
1984. 11. 1 ~ 현재                영남대학교 의과대학 조교수, 부교수, 교수

## 백선균의 분자생물학적 동정

서울대학교의과대학 피부과학교실, 보라매병원 피부과

김 정 애

최근 백선균의 연구에 있어서도 다양한 분자생물학적인 방법이 적용되어 백선균의 계통 (phylogeny) 과 분류 (taxonomy)에 대한 연구, 백선균의 동정 및 역학적 연구에서 새로운 사실이 많이 밝혀지게 되었다. 본 강의에서는 백선균의 분자생물학적 동정에 대한 본 연구자의 연구 결과를 중심으로 알아 보고자 한다.

### 1. 피부사상균의 동정

백선균의 동정은 대개 집락의 모양 및 현미경 하에서 균사와 포자의 형태학적 특징을 관찰하여 내리고 있다. 그러나 백선균의 형태는 한가지 균종 내에서도 다양하며 배양 조건에 따라 달라질 수가 있고, 특히 계대 배양을 오래 할 경우는 용모 변성을 일으켜서 전형적인 모습을 상실하게 된다. 형태학적 특징의 관찰로 동정이 어려운 경우 urease 생성 검사, 비타민 요구성 검사, 모발 천공 검사 및 교배 실험과 같은 진균학적 검사를 시행하게 되는데 이러한 검사들을 시행하기 위해서는 경험이 필요하고 시간이 오래 걸리며, 때로 이러한 검사를 실시한 후에도 동정이 확실하지 않을 수 있다. 이에 따라 1990년대 초부터 백선균의 동정에도 여러가지 분자생물학적 기법이 시도되어 왔다. 이중 특히 random amplification of polymorphic DNA (RAPD) 또는 arbitrarily-primed PCR (AP-PCR) 방법은 원인 진균의 염기 서열을 모를 경우에도 적용할 수 있으므로 매우 편리하게 이용할 수 있다. RAPD 법을 이용하면 대개 2~3일 정도의 짧은 시간 내에 정확하게 백선균을 동정할 수 있으며, 한번에 약 25종 정도의 피부사상균을 동정할 수 있다. 그러나 RAPD 법은 random primer를 사용하여 PCR을 하여야 하므로 annealing 온도를 40℃ 이하로 낮게 설정하여야 하고, 따라서 재현성의 문제가 있을 수 있다. 또한 다른 실험실 간의 data를 서로 비교하여 볼 수 없다는 단점이 있다. 따라서 근래에는 ITS1 부분의 염기 서열 정보를 진균의 동정에 많이 이용하고 있다. 결론적으로 분자생물학적인 방법을 이용한 백선균의 동정은 이미 균종 단계 (species level)까지 잘 확립이 되어 있으며, 이러한 방법은 특히 비전형적인 모습을 보이는 분리주의 동정에 매우 유용하게 사용될 수 있다.

### 2. 임상 검체에서 피부사상균의 DNA의 검출

임상 검체에서 원인 진균을 배양하는데는 최소 1주일 이상의 시간이 소요되므로, 검체에서 직접 진균의 DNA를 추출하여 분자생물학적인 방법을 이용하여 진균을 동정을 한다면 매우 신속하게 진단을 할 수 있을 것이다. 실제로 균종에 특이한 oligonucleotide를 이용하여 hybridization을 하는 방법, RFLP를 실시하는 방법 등을 이용한 논문이 있다. 그러나 이러한 방법은 피부나 모발, 조갑 등에 진

균이 오염된 경우와 실제로 감염된 경우를 구별하지 못한다는 것과, 실제로 환자 검체에 적용하기에는 비용이 너무 많이 든다는 문제점이 있다. 이러한 문제점들이 해결되어야 실제로 임상에서 활용될 수 있을 것이다.

### 3. 역학적 연구에의 응용

어떤 원인균의 감염 경로를 알고자 하거나, 또는 어떤 질환이 재발된 경우 같은 균에 의한 재발 (treatment failure)인지 아니면 다른 균에 의한 감염 (re-infection)인지 등을 알고자 할 때, 즉 역학적 연구를 수행하기 위한 전제 조건은 같은 균종 내에 속하는 서로 다른 균주를 감별할 수 있는 방법이 확립되어 있어야 한다는 것이다. 따라서 많은 연구자들이 백선균의 균주 간 감별법 (형별 판정법, subtyping)을 개발하기 위하여 노력하여 왔으며, 최근 들어 그 유전형이 가장 동질한 것으로 알려진 인체기호성 백선균도 subtyping에 성공하였다는 연구 결과가 보고되고 있다. Kac 등은 *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* 46주에 대하여 RAPD를 실시하여 23 pattern의 유전형을 관찰하였다. 한편 Jackson 등은 *T. rubrum*의 nontranscribed spacer (NTS) 부분을 증폭한 후 RFLP를 실시하여 14개의 서로 다른 DNA band pattern을 관찰할 수 있었다. 또한 그들은 *T. rubrum*의 NTS 부분에서 증폭하여 나타나는 염기 서열을 발견하여 이를 증폭하기 위한 specific primer를 고안하였는데, 이 primer를 사용하여 101개의 *T. rubrum* 임상 검체에서 23개의 DNA pattern을 관찰할 수 있었다. 또한 band pattern 별로 그 검출 빈도가 달랐는데, 검출 빈도가 높은 균주들은 숙주에 대한 적응력이 높을 것으로 생각되었으며, 균주의 숙주에 대한 적응력은 균주의 독성이나 감염력과 관계가 있을 것으로 추측하여 볼 수 있었다. 이와 같이 유전적인 동질성이 가장 높으면서도 현재 표재성 진균질환의 가장 중요한 원인균이 되고 있는 *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* 및 *T. rubrum*에 대하여도 분자생물학적인 방법을 이용하여 subtyping을 할 수 있게 되었으며, 이는 향후 피부사상균증의 역학적 연구 및 발병 기전의 연구에 획기적인 발전이 있을 것이라는 것을 의미한다. 이를 위하여는 향후 균주에 따른 다양한 DNA band pattern을 균주의 표현형, 즉 집락의 모양이나 항진균제에 대한 반응, 검체가 검출된 병변의 종류 및 검출 지역 등과 같은 특징과 연결하기 위한 연구가 더욱 필요하다고 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Kim JA, Takizawa K, Fukushima K, Nishimura K, Miyaji M. Identification and genetic homogeneity of *Trichophyton tonsurans* isolated from several regions by random amplified polymorphic DNA. *Mycopathologia* 1999; 145: 135-141
2. Kim JA, Norma BG, Okuda K, Takaki GMC, Fukushima K, Nishimura K, et al. Identification of *Trichophyton tonsurans* by Random Amplified Polymorphic DNA. *Ann Dermatol* 1999; 11: 135-141
3. Kim JA, Takahashi Y, Tanaka R, Fukushima K, Nishimura K, Miyaji M. Identification and subtyping of *Trichophyton mentagrophytes* by random amplified polymorphic DNA. *Mycoses* 2001; 44: 157-165
4. 김정애, 김상덕, 문상은 등. 진균학적 검사 및 random amplified polymorphic DNA analysis에 의한 피부사상균의 동정과 미동정 원인에 대한 분석. *대피지* 2001; 39: 168-175
5. 김정애, 임종현, 문상은, 김규한, 조광현. 애완동물로부터 감염된 환자 및 애완동물에서 분리된 *Trichophyton mentagrophytes*의 internal transcribed spacer 1 (ITS1) 염기 서열 분석. *대피지* 2001; 39: 1086-1093

6. Mochizuki T, Sugita Y, Makimura K, Kim JA, Kano R, Takahashi I, Okeke CN, Kawasaki M. Advances in molecular biology of dermatophytes. *Jpn J Med Mycol* 2001; 42: 81-86
7. 김정애, 문상은, 허창훈, 임종현, 전미옥. 진균학적 검사와 분자생물학적 방법에 의한 *Trichophyton rubrum*의 형별판정. *대한피부연구학회지* 2002; 9(3): 132-140
8. 김정애. 피부사상균에 대한 분자생물학적 연구 동향. *대한의진균학회지* 2002; 7(1): 1-5
9. Jang-Hyun Shin, Jung-Hyun Sung, Sang-Jin Park, Keong Aee Kim, Joo-Heung Lee, Dong-Youn Lee, Eil-Soo Lee, Jun-Mo Yang. Species identification and strain differentiation of dermatophyte fungi using polymerase chain reaction amplification and restriction enzyme analysis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 857-865

## ● 연자 소개 ●

성 명 : 김 정 애 (金正愛)

생년월일 : 1958년 11월 14일

## ❖ 학 력 ❖

서울대학교 의과대학 졸업 (1983년)

서울대학교 의과대학원 의학박사 (1993년)

## ❖ 주요 경력 ❖

1983년 2월

서울대학교 의과대학 의학과 졸업

1987년 2월

서울대학교병원 피부과 전공의 수료 (피부과전문의)

1990년 3월 ~ 현재

보라매병원 피부과 과장

1995년 5월 ~ 현재

서울대학교 의과대학 조교수, 부교수

1997년 ~ 98년

일본 지바대학교 진균의학연구소 교환교수

2001년 12월 ~ 현재

보라매병원 홍보팀장



## 백선의 임상양상 및 진단

한양대학교 의과대학 피부과학교실

유 희 준

### 1. 백선의 임상양상

백선 (dermatophytosis)은 피부사상균 (dermatophytes)에 의한 표재성 피부감염증으로, 피부사상균은 표피의 각질층, 모발, 손톱 및 발톱 등 각질에 감염을 일으켜 병변을 유발한다. 피부사상균은 백선균 (*Trichophyton*), 소아포균 (*Microsporum*) 및 표피균 (*Epidermophyton*)의 세 가지로 구성되며, 백선균은 피부, 모발 및 조갑에, 소아포균은 피부와 모발에, 표피균은 피부와 조갑에 주로 감염을 일으킨다.

백선은 일반적으로 피부에 circular 또는 ring 모양의 병변을 형성하지만, 백선을 일으키는 피부사상균은 생태학적으로 인호성 (anthropophilic), 동물호성 (zoophilic) 및 지호성 (geophilic) 균으로 구성되어 있어, 백선의 임상양상은 숙주의 면역저하 등 특별한 경우를 제외하면 원인균의 생태학적 요인에 의해 그 모양이나 크기에 영향을 받을 수 있다. 즉 인호성 진균에 의한 피부감염에서는 병원체가 숙주와 어느 정도 공생관계를 유지하므로 염증 소견이 적은 피부병변을 보이며, 병변이 크기가 아주 큰 병변도 형성할 수 있다. 그러나 사람이 정상 숙주가 아닌 동물호성 진균이나 지호성 진균에 의한 감염의 경우에는 숙주의 면역반응으로 염증이 심하고, 병변의 크기가 어느 정도 이상으로 커지지 않으며, 자연 치유되는 경향을 보일 수 있다. 또한 백선은 발생부위에 따라 두부백선, 체부백선, 완선, 수발백선, 안면백선, 수부백선, 족부백선, 조갑백선 등으로 분류하는데, 이는 단순한 부위에 따른 분류라기보다는 침범부위에 따라 모발, 손톱, 발톱 및 피부의 각질 등 피부사상균이 자라게 되는 각질의 종류가 다른 점과 해부학적 위치에 따른 피부 각질층의 두께 또는 생리적 특성에 따라 임상적 특징이나 이에 따른 치료방법이나 기간 등에 차이가 있을 수 있기 때문이다.

백선의 원인균에 따른 임상양상에 대해 임상예를 중심으로 알아본다.

### 2. 백선의 진단

백선은 위에 기술한 특징적인 임상양상과 함께 Wood 등 검사, KOH 도말검사, 진균배양검사 등으로 진단할 수 있으며, KONCPA (KOH treated nail clippings stained with PAS)나 피부생검에 의한 병리조직학적 검사, 단클론 항체를 이용한 면역형광검사, 분자생물학적 검사 등이 유용한 경우도 있다.

#### 1) KOH 도말검사

KOH 도말검사는 피부, 모발 및 조갑의 백선을 진단할 수 있는 간단하면서도 확진할 수 있는 검사 방법으로 모든 표재성 진균증의 진단에 기본이 되는 검사법이다.

검사를 할 때에는 균이 나올 가능성이 가장 큰 곳을 택하여 시행하여야 한다. 환상의 병변을 특징

으로 하는 체부백선이나 완선에서는 경계를 이루는 구진이나 소수포에서 하는 것이 가장 좋다. 소수포에서는 수포를 터트린 후 수포의 상부를 긁어서 재료를 채취한다. 두부백선의 경우에는 Wood 등을 비추어보면 병모가 형광을 보이므로 이 부위를 선택하여 검체를 채취하는 것이 좋다. 경우에 따라서는 거즈에 알콜이나 물을 묻혀서 병변부를 문지르면 병모가 쉽게 부스러져 나오므로 이를 검사하면 양성률을 높일 수 있다.

검사부위를 선택한 후 그 부위를 알콜로 잘 닦아낸 후 말린다. 15번 blade로 피부 표면과 거의 평행하게 하여 병변을 긁어서 작고 미세한 인설만을 슬라이드 글라스의 중앙에 모은 후 커버 글라스를 덮고, 10~20% KOH 용액을 옆에 떨어뜨리면 모세관현상에 의해 슬라이드 글라스와 커버 글라스 사이로 KOH 용액이 스며들게 된다. 이것을 1~2시간 정도 실온에 방치한 후 현미경으로 관찰한다. 빨리 검경하고자 할 때에는 20~30초간 천천히 가열한다. 이때 너무 급히 가열하면 끓어서 수분이 증발하고 KOH의 결정이 형성되어 검사하고자 하는 균사와 혼동될 수 있으므로 주의해야 한다. 각질을 녹인 후 남아 있는 KOH 용액을 여과지를 잘라서 준비한 조각을 이용하여 제거한 후, 면봉 끝으로 커버 글라스를 눌러서 고르게 편 후 검경한다. 이때 손가락으로 누르면 손끝에 있는 기름기가 남아서 검경할 때 지장을 줄 수 있다.

검경할 때에는 현미경에 들어오는 빛을 어둡게 조절하여 저배율로 전체를 검경하여 의심되는 곳을 찾은 후, 고배율로 균사나 포자 등을 확인한다. 체부백선의 병변을 검사하면 중간에 격벽이 있는 긴 균사가 발견되며 간혹 가지가 뻗어있고 각질 사이사이를 가로질러 있다. 두부백선의 병모를 검사하면 모의 사상균 (ectothrix)은 포자가 모발의 표면에 붙어 있고, 모내 사상균 (endothrix)은 모발 내에 포자로 채워져 있다. 모발의 감염 양상은 그 원인균에 따라 차이가 있어 균의 동정에는 유용한 자료가 될 수 있으므로 어느 형의 감염인지를 감별해야 한다. 균의 동정은 KOH 검사만으로 불가능하나 *Trichophyton verrucosum*에 의한 감염의 경우에는 모발 내에 큰 chlamyospore가 나타나서 구별될 수 있다.

검체를 좀더 오래 보관하거나 피부사상균을 좀더 쉽게 검색하기 위하여 KOH 용액 대신 KOH-DMSO 용액을 사용하거나, glycerol을 추가한 용액, 또는 Parker ink나 chlorazol black E 등을 첨가한 KOH 용액을 사용할 수도 있다.

## 2) 배양검사

피부사상균의 배양에는 Sabouraud dextrose agar (SDA), potato dextrose agar (PDA), dermatophyte test medium (DTM)을 사용하는데 일반적으로 SDA를 많이 사용한다.

SDA는 pH 5.6으로 산성이므로 세균성장을 억제하는 효과가 있으나 일반적으로 세균의 성장을 좀더 효율적으로 억제하기 위하여 cycloheximide를 첨가하여 사용하기도 한다. PDA에서는 분생자의 생성이 왕성해지므로 백선균의 감별에 도움이 된다. DTM에는 지시약인 phenol red가 첨가되어 있어 피부사상균이 자라면 색깔이 붉게 변하기 때문에 피부사상균을 쉽게 알 수 있다. 정확한 결과를 얻기 위해서는 실온에서 tube의 뚜껑을 느슨하게 배양하여 3~7일 후에 판독한다. 그러나 DTM에서 배양된 피부사상균은 SDA에 배양시 보이는 집락의 형태와 색깔, 현미경 소견상 관찰되는 특징적인 소견을 잘 나타내지 않는 단점이 있다.

Potato dextrose agar-Corn meal-Tween 80 (PDACT)은 우리나라에서 개발된 배지 (서순봉, 1986)로 *T. rubrum*의 특징적인 blood-red pigmentation의 생산이 뚜렷하며, *T. mentagrophytes*의 여러 아형들이 잘 분리되는 장점을 보인다. 또한 배양된 *T. rubrum*의 균집락이 10% KOH 용액에 쉽게 젖는 특성을 보여 *T. mentagrophytes*와 쉽게 감별할 수 있으며, 장기간 계대 배양하여도 용모 변성이 잘 일어나지 않는다.

배양검사는 배양 양성률을 높이기 위해 적어도 2개 이상의 배지를 사용하여야 하며 배지 표면에

넓게 퍼서 집중하거나 사면 배지를 일정 간격으로 집중하여 배양하는 것이 필요하다. 피부사상균은 세균보다 배양기간이 장시간 필요하기 때문에 1차 배양시 평판 배지보다 tube에 배양하는 것이 좋다.

### 3) Wood 등 검사

백선 중 두부백선의 진단에 사용되는 검사법이다. Wood 등의 nickel oxide filter를 통하여 여과된 365 nm의 장파 자외선을 모발에 조사하면 병모는 진균의 대사산물인 pteridine이 자외선을 흡수하고 가시광선의 형광을 방출하여 우리 눈에 보이게 되므로 침범부위를 확인할 수 있고 경과를 알 수 있으며 다른 진균검사를 할 때 검체를 적절히 채취할 수 있다.

각 균주에 따라서 형광 물질을 발산하는 균주와 발산하지 않는 균주가 있다. 형광을 발하는 피부사상균인 *M. canis*, *M. audouinii*, *M. ferrugineum*, *M. disortum*, *T. schoenleinii*, *M. gypseum* 등의 감염 모발은 선명한 황록색의 형광을 나타낸다.

### 4) KONCPA (KOH treated Nail Clipping stained with PAS)

병변 조각에서 채취한 가검물을 20% KOH 용액에 넣고 30분간 가열하여 용해시킨 후 PAS 염색하여 진균 성분을 관찰하는 방법으로, 양성률이 높은 비침습적인 방법이며 검체를 영구 보관할 수 있는 장점이 있다. 조각백선의 경우에도 진균 양성률이 높아 진단에 도움이 되지만, 특히 칸디다나 mould가 배양되었을 경우에는 영구 표본을 만들어 배양된 진균을 원인균 (pathogen)으로 진단하는데 유용하다.

### 5) 병리조직검사

병리조직검사는 백선성 육아종의 진단에 주로 이용되어 왔으나, 백선의 경우에도 전형적인 임상증상을 보이지 않거나 KOH 도말검사나 진균배양검사에 음성인 경우 병리조직검사가 진단에 이용될 수 있다. 백선의 전형적인 병리조직학적 소견은 상부의 정상 각질층과 하부의 부분적인 이상각화증을 보이는 각질층 사이에서 균사가 관찰되는 'sandwich sign'이지만 조직생검 과정에서 각질층이 소실되는 경우가 많아 연모의 모낭누두에서 균사가 발견되는 빈도가 더 높다. 조각백선의 대부분을 차지하는 임상형이 원위부 조각하 조각진균증의 형태이므로 nail clipping에 의한 병리조직검사가 조각백선의 진단에 유용한 경우도 있다.

## 참 고 문 헌

1. 서순봉, 김기홍, 방용준. 의진균학. 서울: 대학서림, 1994: 33-36
2. 김성권, 김승곤, 김신무 등. 임상 진균학. 서울: 고려의학, 1993: 88-114
3. 김기홍, 전재복, 유희준. 피부 및 심재성 진균증. In 대한피부과학회 교과서 편찬위원회. 피부과학. 개정4판. 서울: 여문각, 2001: 311-319
4. 조백기. 표재성 진균증의 진단 및 감별진단. 의진균지 2001; 6: 49-56
5. 권경술, 임채성, 장호선 등. 조각진균증의 진단에서 KOH 도말검사, 배양검사, KONCPA 법 및 Fungi-Fluor 염색법의 비교 관찰. 의진균지 1998; 3: 125-131
6. 이혜영, 유희준, 손숙자. 표재성 진균증의 신속한 진단을 위한 chlorazol black E를 이용한 단순 염색법. 대피지 1986; 24: 259-262
7. 전재복, 서순봉. 편리한 피부사상균 분리배지의 일 변형. 대한피부과학회 제5회 진균학 심포지



## ● 연자 소개 ●

성 명 : 유 희 준 (柳熙俊)

생년월일 : 1953년 4월 15일

1977년 2월	서울대학교 의과대학 의학과 졸업
1982년 2월	서울대학교병원 피부과 전공의 수료 (피부과 전문의)
1989년 8월	서울대학교 대학원 의학박사 취득
1991년 10월 ~ 1992년 3월	스웨덴 고텐버그대학 의진균학 연수
1985년 6월 ~ 1995년 2월	국립의료원 피부과 (의무서기관)
1995년 3월 ~ 현재	한양대학교 의과대학 피부과학교실 부교수, 교수
2001년 3월 ~ 현재	한양대학교 의과대학 피부과학교실 주임교수

## 백선의 국소용 치료제

전남대학교 의과대학 피부과학교실

원 영 호

최근 들어 비교적 안전하며, 효과적이고, 광범위 항진균 스펙트럼을 갖는 경구 항진균제의 개발로, 그 동안 국소 치료에만 주로 의존했던 난치성의 진균증 치료가 경구 치료로 대치되고 있다. 그러나 백선 (dermatophytosis)은 원칙적으로 피부의 표층, 모발, 조갑에 있는 각질을 침범하는 표재성 진균증이기에 때문에 국소요법에 의한 치료가 일차적일 수 있으며, 또한 경구 치료의 단점을 보완하는 여러 장점이 있다. 즉 일부 경구 약물복용 (아졸계)으로 올 수 있는 간염과 같은 심한 부작용이 없으며; 다른 복용약과의 약물상호작용이 염려에 따른 혈액검사의 필요나, 부작용 발생의 염려가 없고; 약물복용이 불가능한 사람에도 사용이 가능하며, 그리고 침범된 부위만 선택적인 치료가 가능하며, 비교적 경제적이다.

백선균에 특이적인 항진균제의 개발 이전에는 비특이적인 각질용해제 (keratolytics)와 소독제 (antiseptics)가 치료에 사용되었으며, 지금도 몇 가지는 치료에 부가적으로 사용된다. Whitefield's (12% benzoic acid and 6% salicylic acid)는 각질용해가 주 작용이다. Castellani's paint (carbol-fuchsin paint)는 항진균 및 항생작용을 보이며, 지루피부염, 지간형 무좀 (interdigital athlete's foot)에도 사용된다; Aluminium chloride 30%는 족부백선에 사용; Propylene glycol-urea-lactic acid는 조갑진균증에 사용되었으나, 현재는 거의 사용하지 않는다. Thymol은 phenol의 alkyl derivative로 항진균 및 항 세균작용을 보인다. Haloprogin (Halotex 1%)은 합성 chlorinated iodopropynyl trichlorophenyl ether로서 피부사상균증과 전풍에 사용되며, 세균 (포도상 및 연쇄상구균)에도 항균력을 보인다. 그러나 캔디다증에는 효과가 없다.

### 1. 국소용 치료제의 종류

이상적인 국소 항진균제의 요건으로 다음을 들 수 있다; 병변 내에서 충분히 약물의 치료농도가 유지되고; 저항균의 출현이 없어야 하며; 모든 표재성 진균의 모든 원인균에 작용하는 광범위 작용 스펙트럼을 가져야 하며; 각질 친화성이 있고; 각질을 잘 투과하면서도 전신흡수가 없어야 하고; 알레르기 유발이 적고; 피부 자극성이 없으며; 항염증 작용이 있고; 하루 한 차례 도포로 효능이 있어야 하며; 완치에 필요한 기간이 짧고; 사용이 편한 다양한 제형과 규격이 필요하며; 경제적이여야 한다. 그러나 위에서 열거한 모든 사항을 만족하는 국소 항진균제는 없다. 부가하여, 다양한 국소용 치료제의 치료 효과에 대한 많은 연구가 있지만 실지 임상에서 직접 적용하는 데는 문제가 있다. 그 이유는 대부분의 연구가 제조회사의 후원으로 이루어지며; 비교 대상이 다른 유효성분을 포함하지 않은 위약 (placebo)이며; 연구의 설계 (치료 기간, 감염 부위, 환자 선택, 효과 분석의 방법, 추적 관찰의 기간 등등)가 각각 다르기 때문이다.

**Undecylenic acid**는 1945년에 최초로 개발된 특이적인 항진균제이다. 초기에는 족부백선, 체부, 원선

등에 좋은 국소 치료제였으며, 지금도 일부에서 시판되고 있다. 그러나 최근 개발된 제제에 비하여 치료율이 낮고; 장기간 사용해야 하며; 불쾌한 냄새가 단점이다.

**Polyene** 항진균제는 진균 세포막의 sterol과 결합하여 막의 투과성을 변화시키고, 세포 내 구성요소를 누출시킨다. 국소 제제는 Nystatin cream (Mycostatin)과 amphotericin B 3% (Fungizone) 두 가지로 피부 칸디다증에 사용된다. 내성균의 출현과 보다 효과적인 이미다졸계 약물의 개발로 최근에는 사용이 감소되고 있다.

**Tolnaftate** 독특한 thio-carbamate 유도체로, 작용은 allylamines와 유사하다. 효과는 대체로 undecylenic acid 제제와 동등하나, 최근 항진균제 보다는 대체적으로 미흡하고, 피부 칸디다증에는 반응하지 않는다. 그러나 비교적 피부 자극이 없는 장점이 있기 때문에 완전 치료에 유리하다.

**Imidazoles**은 1970년대 초에 처음 개발이 시작되어 최근까지 다양한 유도체의 국소 항진균제로 개발되고 있다. 모든 표재성 진균증에 작용하는 광범위 작용 스펙트럼이 장점이며, 매끈한 피부 (glabrous skin)의 진균증에 가장 흔히 사용된다. 작용은 세포막 ergosterol 생산 과정에서 14- $\alpha$ -demethylation을 억제하여, 세포막의 투과성과 완전성을 소실시켜 정진균 (fungistatic) 효과를 낸다. 그러나 고농도에서 일부 제제는 살진균 (fungicidal) 작용이 있다. 현재 miconazole, clotrimazole, econazole, ketoconazole, bifonazole, isoconazole, sulconazole, flutrimazole 등이 다양한 제제가 있다. 이들은 모두 동일한 작용을 갖지만, 실험실 검사에서는 모든 종의 피부사상균이 동일 농도의 여러 이미다졸계 항진균제에 똑같은 감수성을 보이지는 않는다. 그러나 이러한 차이의 의미는 아직 분명치 않으며, 실제 임상에서 그대로 적용되지도 않고, 진균학적 완치율만이 선택의 기준이 되지 못한다. 이들의 치료율 (cure rate)은 보고마다 차이가 있지만, 대체로 63~100%로서, undecylenic acid나, tolnaftate 제제 보다는 다소 우수하다. 실제 임상에서는 국소제의 피부 자극반응도 참작해야 한다. 예를 들면, clotrimazole과 miconazole은 피부 자극이 있는 편이며, sulconazole은 거의 없는 편이다. 피부가 겹치는 서혜부나, 병변의 피부가 침연 (maceration) 또는 미란 (erosion)을 보이는 부위의 치료에는 가능한 자극이 없는 제제를 사용하는 것이 좋다.

**Ciclopirox olamine**은 hydroxypyridone 유도체로 광범위 항진균제 (피부사상균, 이스트, 칸디다, 비피부사상균 일부)이다. 정진균 및 살진균 작용을 모두 갖으며, prostaglandin과 leukotriene 합성을 억제하여 항염증 작용도 있다. 일반적으로 이미다졸계 국소제의 대체 제제로 사용되고 있다. 케라틴을 쉽게 투과하므로 조갑백선의 치료에 ciclopirox 8% nail lacquer가 사용 중이다.

**Amorolfine**은 phenyl- morpholine derivatives로 광범위 (피부사상균, 이스트, 말라세치아) 국소 항진균제이다. 진균 세포막의 ergosterol 생산 과정에 관여하는 14- $\alpha$ -reductase와 7,8-isomerase를 억제한다. 일반 피부에는 0.25% 크림형이 사용되며, 케라틴에 친화성이 있어서 5% nail lacquer는 조갑백선에 유용하다.

**Allylamine** 국소제는 naftifine과 terbinafine 2가지가 있다. 세포막의 ergosterol 생합성 효소인 squalene epoxidase을 억제하고, 이어서 세포 내에 squalene이 축적되어, 정진균 및 살진균 작용을 갖는다. Naftifine은 80 株 (strain)의 피부사상균을 대상으로 시행한 최저억제농도 (MIC) 측정 실험에서 clotrimazole, miconazole, ketoconazole, bifonazole 등의 아졸계 보다 우위를 보였다. 그러나 칸디다 종에는 비교적 민감도가 떨어진다. 그리고, 항염증 작용도 보인다. 부가하여, 지방 친화성으로, 모낭의 깊이까지 잘 침투하는 경향이 있다. Terbinafine은 가장 최근에 나온 allylamine으로 생체 외 활성이 naftifine 보다 10~100배 정도 강하다. 임상 효과는 국소 이미다졸아과 동일하거나, 보고에 따라서는 다소 (특히 족부백선) 우수하며, 특히 염증성 피부사상균 감염의 치료에서는 대체로 naftifine이 hydrocortison과 혼합된 이미다졸 제제 보다 우수하다. 그러나 칸디다, 말라세치아 감염증에는 효과가 적은 편이다.

## 2. 국소용 치료제의 제형 (formulation)과 사용법

크림형이 가장 흔하며, 그 외에 로션, 액제, 스프레이, 연고형이 있다. 보통의 경우는 크림이 로션보다 효과적이다. 선택은 병변 발생 부위, 만성 정도 등을 고려하나, 그리고 대체적으로 진물이 많은 경우는 물기를 잘 흡수할 수 있는 제형 또는 쉽게 증발되는 제형이 유리하다. 반면 건조한 병변은 충분히 흡수가 잘 될 수 있는 연고형 또는 크림형이 효과적이다.

도포의 횟수는 약물의 효능이나 침투가 중요하겠지만, 생산회사의 관측 전략, 그리고 나라마다 다를 수 (특히 이미다졸) 있다. 국내의 경우 일부 (tolnaftate 등)를 제외하고 대부분이 1일 1~2회로 권장하고 있다. 예를 들면, sulconazole은 1일 2회 권장하지만, 임상 연구 (완선과 체부백선에서)의 결과는 1일 1회 도포와 차이가 없다고 한다. 치료 기간은 원칙적으로 병변 부위, 원인균, 항진균제의 효능에 달려있다. 그러나 실제 임상에서는 반드시 일치하지는 않으며, 제조회사의 전략에 따라서 다양하다. 예로서, 이미다졸에 의한 체부백선 치료는 1일 2회, 2~4주간 사용이 보통이지만, 일부에서는 (econazole, ketoconazole, oxiconazole, terbinafine 등)은 1일 1회로 1주간의 치료를 권장한다. 종합하면, 대부분의 피부 표재성 진균증에서 3~4주간이 적당하며, 임상적으로 호전을 보인 이후에도 적어도 1~2주간은 사용하는 것이 재발의 방지에 효과적이다.

### 혼합제의 사용

스테로이드와 혼합된 이미다졸계 국소 도포제가 가장 많은데, 이들에 대해서는 큰 논란이 되고 있다. 혼합 국소제의 사용의 근거는 국소 스테로이드가 소양증과 작열감을 좀더 신속하게 완화하고, 홍반과 인설을 좀더 조기에 소실시킬 것이라는 예상에 있다. 당시, 근거가 되었던, 초기 연구의 결과는 스테로이드와 병합제의 사용이 단독 항진균제의 사용 보다 증상 호전의 관점에서 우수하고, 반면에 균학적 치료율은 양자가 동일하다고 보고하였다. 그러나 이 비교 연구의 최대의 맹점은 추적 관찰 기간 (follow-up periods)이 짧아서 재발을 (relapse rate)을 충분히 측정할 수가 없었다는 것이다. 따라서 그 이후의 임상 연구의 예를 보면, naftifine과 clotrimazole/betamethasone dipropionate 혼합제로 치료하고, 8주간 추적 관찰을 시행한 비교에서는 병합제가 효과가 적었으며, 재발율도 많았다고 보고하고 있다. 결론적으로 스테로이드 혼합 국소제의 사용은 병변에서 피부사상균의 감염이 지속되어 재발율이 높으며, 스테로이드의 영구적 부작용인 선상팽대 (striae) 등의 가능성이 있기 때문에 피하는 것이 좋다.

## 3. 질병에 따른 국소형 치료제의 사용과 선택

경구제 또는 국소제를 사용할 것인지 결정에 참고하여야 할 인자로; 감염의 범위; 감염의 증정도; 침범 부위 즉 모발, 조갑, 매끈한 피부 (glabrous skin); 기저 질환 여부; 치료의 효능; 약물상호작용, 부작용, 알레르기의 가능성; 가격; 환자 또는 의사의 선호도; 병원균의 종류 등을 들 수 있다. 제제에 따라 작용 스펙트럼에 차이가 있으므로 질환 (킨디다, 말라세치아, 피부사상균)에 따라 적절히 선택해야 한다. 그리고 각질환 내에서도 균종에 따라 생체 외 항균력에 다소간의 차이가 있을 수 있다. 가장 중요한 것은 진균증의 발생 부위이다. 대체적으로 매끈한 피부에 부작용이 없는 1~2개 한정된 병변은 국소제의 단독 치료가 수월하다. 그 외에는 경구 치료의 부가적인 방법으로 주로 사용된다.

### 모발의 피부사상균증

두부백선, 모창, Majocchi's 육아종에서 볼 수 있다. 모낭에서는 균사가 모낭의 하부 1/3까지 침투하므로, 국소 항진균가 일차적인 치료제는 아니다. 그러나 두부백선에서 국소 항진균제와 ketoconazole 또



는 selenium sulfide의 사용은 균의 탈락 (shedding)을 감소시키 병변의 확산을 예방한다. 모창 (sycosis vulgaris)과 안면백선에서는 신속한 치료를 위하여 부가적으로 국소 항진균제가 유용하다.

매끈한 피부 (glabrous skin)의 피부사상균증

국소 항진균제의 가장 흔한 적응증이 된다. 완선의 경우 일부 국소 항진균제는 자극 접촉 피부염의 우려가 있으므로 자극이 없는 제제가 좋다. 족부백선의 지간형은 건조를 위하여 분말형 제제, 아차세균감염을 위한 항생제 연고, 두꺼운 인설의 제거를 위한 각질용해제의 사용도 도움이 된다.

조갑백선은 경증인 경우 lacquer형으로 완치되나, 대부분은 단독으로 완치가 어렵다. 국소제는 균의 전파를 막을 수 있다. 화학적 (Urea 40%) 및 외과적인 부분절제와 병행하면 침투를 보다 원활하게 할 수 있다.

### 참 고 문 헌

1. Gupta AK, et al. Antifungal agents: An overview. Part I. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 677
2. Freedberg IM, Eisen AZ, Woff K, et al. Dermatology in General medicin. 5th edition, New York, 1999.
3. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' disease of the skin. 9th edition, WB Saunders Company, 2002.
4. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. Clinical mycology. 1st edition, Churchill Livingstone, 2003.
5. Wortzel MH. A double-blind study comparing the superiority of a combination antifungal (clotrimazole) / steroidal (betamethasonedipropionate) product. Cutis 1982; 30: 258
6. Barkey WF. Striae and persistent tinea corporis related to prolonged use of betamethasone dipropionate 0.05% cream / clotrimazole 1% cream (Lotrisone cream). J Am Acad Dermatol 1987; 17: 518
7. Smith EB, et al. Double-blind comparison of naftifine cream and clotrimazole / betamethasone dipropionate cream in the reatment of tinea pedis. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 125

## ● 연자 소개 ●

성 명 : 원 영 호

생년월일 : 1954년 5월 5일

1972년 3월	~ 1978년 2월	전남대학교 의과대학 의학과졸업
1978년 2월	~ 1983년 3월	전남대학교 병원 인턴, 피부과 전공의 이수
1986년 5월	~ 현재	전남대학교 의과대학 전임강사, 조교수, 부교수, 교수
1997년 3월	~ 2002년 2월	전남대 병원 피부과 피부과장
1987년 10월 1일	~ 1987년 12월	일본 동경 순천당대학 피부과 연수
1990년 1월 3일	~ 1991년 6월 12일	캐나다. 맥마스터대학, 토론토대학 피부과 연수
1983년 3월	~ 현재	대한피부과학회 회원, 학술위원 등. 피부과 이사

## 백선의 경구용 치료제

건국대학교 의과대학 피부과

### 안 규 중

백선은 피부사상균에 의한 표재성 감염의 총칭이다. 피부사상균은 표피의 각질층, 모발, 손톱 및 발톱 등 각질에 기생하여 각질을 영양분으로 하여 생존하는 진균으로 이들 각질에 감염을 일으켜 병변이 발생한다. *Trichophyton (T.)*, *Microsporum (M.)* 및 *Epidermophyton (E.)* 세 속에 속하는 피부사상균은 43균종 가운데 절반 정도가 사람에게 감염을 일으킬 수 있다. 그 절반에는 *M. gypseum*이 대표적인 토양 친화성 피부사상균과 *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*와 *M. canis*가 대표적인 동물 친화성 피부사상균 그리고 *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* 및 *E. floccosum*이 대표적인 인체 친화성 피부사상균이 포함된다.

백선의 발생 부위와 병변의 특징은 전염된 피부사상균의 종류에 따라 결정된다. 또한 증상 발현에는 발생 부위의 해부학적 특성이 관여한다. 동물로부터 전염된 경우에는 *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. 다른 사람으로부터 전염된 경우에는 *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 퍼지는데 증상이 심하지 않아 만성으로 진행되는 경향이 있다. 발생 부위에 따라 두부 백선, 체부 백선, 완선 (고부 백선), 수발 백선, 안면 백선, 수부 백선, 족부 백선, 조갑 백선 등으로 분류한다. 해당 부위 피부, 모발, 손톱 및 발톱 각질의 특성과 피부의 해부학적 위치에 따른 각질층의 두께, 생리학적 특성에 따라 임상적 특징이 다르므로 인하여 치료 방법과 기간 등에 차이가 있게 된다.

백선의 치료는 국소용 항진균제 사용이 기본이 된다. 하지만 병변 부위에 급성 염증이거나 2차 감염이 있으면 습포 등 국소 치료를 하고 항생제와 부신피질 호르몬제를 사용하여 치료 후 항진균제를 사용한다. 국소용 항진균제 치료로 호전되지 않으면 경구용 항진균제를 사용하게 되는데, 병변이 광범위하거나 두부 백선과 조갑 백선의 경우는 처음부터 경구용 항진균제를 사용한다. 항진균제는 크게 polyene계, azole계, allylamine계 약물 등으로 나눌 수 있다. Polyene계 약물에는 nystatin, amphotericin B가 있다. 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.

본 심포지움의 내용으로는 가장 많이 사용되는 항진균제인 itraconazole, terbinafine 및 fluconazole을 중심으로 작용 기전, KIMS에 수록된 사용 용량, 약제 선택 시 고려할 사항 (안정성, 소아에서의 사용, 순응도) 등을 소개한다.

Itraconazole은 triazole 계열의 광범위 항진균제로 백선, 칸디다증, *Malassezia* 감염에 효과적이다. 작

용 기전으로는 lanosterol을 14-demethylsterol로 변화시키는 14-demethylase에 작용하여 진균 세포막의 주성분인 ergosterol의 합성을 억제한다. 14-demethylase가 간장의 cytochrome P450 산화 효소계에 속하므로 이와 관련된 약물 상호작용이 문제가 된다. KIMS에 수록된 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 (1회 마다 200 mg) 7일간이다. 조갑진균증은 주기요법으로 1일 2회 (1회 마다 200 mg) 1주 투여 후 3주 휴약을 1주기로 손톱은 2주기, 발톱은 3주기까지 반복요법, 또는 연속요법으로 1일 1회 200 mg 3개월간이다. 조갑진균증에서와 같이 장기간 복용해야 하는 경우 실제 복용 기간이 단축되는 주기요법에서 연속요법 보다 정해진 복용 기간을 완료하는 비율인 순응도가 더 높다는 보고가 있다. 약물 부작용으로 인한 투여 중지율은 약 5.4%이다. 피부 발진, 경한 소화기계 부작용, 두통 등이 나타날 수 있다. 간담도계 부작용은 고용량으로 장기간 사용할 때 빈도가 증가하며, 간기능 검사의 이상은 약 5%에서 발생하나 이는 투약 중지 후 정상으로 회복된다. 증상성 간염은 1:500,000의 빈도로 발생한다. Itraconazole의 사용 시 가장 유의할 사항은 약물 상호작용이다. 특히 itraconazole 사용으로 혈중 농도가 유의하게 상승하는 약물 (digoxin, cyclosporin, terfenadine 등)은 그 사용에 좀더 유의해야 한다. 임신과 수유 중에는 금기이며, 소아와 당뇨 환자에서는 안전하다고 보고되었다.

Terbinafine은 allylamine 계열의 항진균제로 백선균에 선택적으로 효과가 있으며, 칸디다증과 *Malassezia* 감염에는 경구 투여 시 효과적이지 못하다. 작용 기전으로는 squalene을 squalene-2, 3, oxide로 epoxidation 시키는 squalene epoxidase에 작용하여 진균 세포막의 주성분인 ergosterol의 합성을 억제한다. 또한 세포 내에 축적된 squalene이 fungicidal activity를 보인다. 간장의 cytochrome P450 산화 효소계에 작용이 적어 약물 상호작용이 적다. KIMS에 수록된 사용 용량은 성인에서 1일 250 mg을 1~2회로 나누어 고부 백선 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. 부작용은 드물게 소화 불량, 식욕 부진, 피부 발진이 나타날 수 있고 간기능의 이상도 매우 드물게 나타난다. 미각 이상과 소실이 약 0.7%에서 발생하나 투약 중지 후 수일 내지 수개월 후에 정상으로 회복된다. 매우 드물지만 심한 중성구 결핍 (1:400,000) 또는 혈소판 감소증 (1:200,000)이 발생한다는 보고가 있다. 임신과 수유 중에는 금기이다.

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 간장의 cytochrome P450 산화 효소계에 속하므로 이와 관련된 약물 상호작용이 문제가 된다. KIMS에 수록된 사용 용량은 피부진균감염증의 경우 1일 50 mg 1회 또는 1주 150 mg 1회씩 2~4주, 족부 백선의 경우 6주, 조갑진균증의 경우 1주 150 mg 1회씩 새로운 손발톱이 자랄 때까지이다. 약물 부작용으로 피부 발진, 소화기계, 간담도계 및 혈액의 이상이 발생할 수 있다. Fluconazole에 의한 간독성은 발생율이 낮다. Itraconazole에서와 같이 사용 시 유의할 사항은 약물 상호작용이다. Fluconazole 사용으로 혈중 농도가 유의하게 상승하는 약물 (phenytoin, warfarin, tolbutamide cyclosporin 등)은 그 사용에 유의해야 한다. 임신 시에는 금기이나 수유 중에는 사용이 가능하다고 한다. 생후 6개월 미만의 신생아에 대하여는 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.

## 참 고 문 헌

1. 권경술. 항진균제의 안전성. 의진균지 2001; 6: 129-134
2. 이광훈, 이주희. 소아 피부진균증 환자에서 항진균제 사용. 의진균지 2001; 6: 135-139
3. 이지민, 신동훈, 최종수, 김기홍. 최근 12년간 피부과를 방문한 조갑백선환자의 치료 결과 분석을 통한 실제 임상에서 항진균제의 효과 및 환자의 순응도 조사. 대피지 1998; 36: 772-779
4. 이양원, 정성태, 안규중. 족부 조갑진균증 치료에서 수증 경구용 항진균제에 따른 환자 순응도에 대한 후향적 연구. 의진균지 2002; 7: 149-154
5. 김정애, 윤재일, 김영환, 전재복, 박기범, 김재홍 등. 조갑진균증에 대한 Itraconazole의 경구요법의 치료 효과. 대피지 1992; 30: 508-518
6. 이광훈, 전수일, 조백기, 안규중, 전재복, 김재홍 등. 조갑진균증에 대한 Terbinafine의 치료 효과. 대피지 1993; 31: 567-580

● 연자 소개 ●

성 명 : 안 규 중 (安圭重)

생년월일 : 1954년 4월 19일

1978년 2월	서울대학교 의과대학 졸업
1983년 2월	서울대학교병원 피부과 전공의 수료
1984년 8월	서울대학교 대학원 의학박사 학위 취득
1994년 9월 ~ 1995년 8월	The University of Leeds, UK 의진균학 연수
1998년 6월 ~ 2002년 6월	대한의진균학회 학술이사
2002년 10월 ~ 현재	대한피부과학회 윤리법제이사
2003년 6월 ~ 현재	대한피부과학회 피부진균연구분과위원회 간사
1991년 4월 ~ 현재	건국대학교 의과대학 조교수, 부교수, 교수 건국대학교병원 기획조정실장, 진료부원장