Quinolone 유도체 국소도포에 의한 좌창치료의 임상적 연구

권철욱 · 노영석 · 김재홍 · 조소연* · 강형철* · 함정희*

= Abstract =

Clinical Study on Topical Quinolone Derivative in Acne Vulgaris

Chul-Wook Kwon, Young-Suck Ro, Jae-Hong Kim,
So-Yun Cho,* Hyung-Chul Kang,* Jeong-Hee Hahm*

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

Department of Dermatology, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Currently, the topical antibiotics used successfully in acne are erythromycin, tetracycline, and clindamycin. Among them, clindamycin is believed to be the most effective topical antibiotics for acne but side effects, such as contact dermatitis and pseudomembranous colitis have been reported.

Method : Sixty patients with comparable baseline pustule and papule counts applied quinolone derivative twice daily for 4 weeks. Every week, lesions were counted and patients' evaluation of their acne conditions were scored.

Results : Total number of the lesions decreased significantly from 3 weeks and the percentage decrease at 4 weeks after treatment was 52.5%. Papules and pustules were rapidly eliminated ; the percentage decrease at 4 weeks after treatment were 88.4% and 95.7%, respectively. Closed and open comedones were gradually eliminated ; the percentage decrease at 4 weeks after treatment were 16.5% and 10.5%, respectively. Three patients complained of discomfort due to mild pruritus, which were tolerable without taking any specific measures or discontinuance of application. In one case, contact dermatitis developed after 2 weeks treatment.

Conclusion : Topical quinolone derivative is believed to be a very effective local therapeutic agent in the treatment of acne vulgaris, especially on inflammatory lesions such as papules and pustules. Better controlled, long-term studies would be necessary to establish adequate therapeutic period and we are considering extending therapeutic applications to other infectious dermatoses.

KEY WORDS : Acne · Quinolone derivative.

한양대학교 의과대학 피부과학교실, *이화여자대학교 의과대학 피부과학교실
교신저자 : 권철욱, 서울시 성동구 행당동 산 17번지

서 론

심상성 좌창은 주로 사춘기에 발생하는 모낭피지선의 만성 염증성 질환으로, 피지선의 기능항진에 의한 피지 분비량의 증가와 모낭내에 일반적으로 존재하고 있는 *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)의 존재가 가장 중요한 요인으로 생각되고 있다¹⁾. 즉, 안드로겐(androgen)에 의해 피지선이 비대해지고 피지분비가 왕성해지며 모낭벽 세포에 이상각화가 일어나 모낭구가 막혀 피지가 배출되지 못하고 정체되어 여기에 *P. acnes*가 번식하여 지방을 분해, 유리지방산을 형성한다. 이렇게 형성된 유리지방산은 모낭벽을 직접 자극하고 진피내로도 들어가 염증반응을 일으킨다. 심상성 좌창 환자의 모낭에는 정상인에 비하여 *P. acnes*의 균주수가 많은 것으로 알려지고 있고²⁾, 따라서 치료에도 *P. acnes*에 대하여 우수한 항균력을 가진 항균제가 빈번히 사용되어 왔다³⁻¹⁰⁾. Tetracycline (TC), Erythromycin (EM), clindamycin (Cd) 등이 염증이 심한 농포성 여드름에 대한 내복요법으로 주로 사용되어 왔지만 전신투여에 의한 여러 부작용이 문제가 되고 있는데, Cd는 위막양 대장염¹¹⁾, TC는 근대사증의 발생, 간독성¹²⁾ 등이 보고되고 있다. 이러한 배경으로 Cd, TC, EM 등의 항생제를 국소도포하여 전신투여로 인한 부작용을 최소한으로 줄이면서 *P. acnes*의 수를 효과적으로 줄일 수 있었으며, Cd가 임상적 관찰로서 심상성 좌창의 치료에 가장 좋은 국소도포용 항생제라고 보고된 바 있다¹³⁾. 그러나 Cd의 국소도포에 의한 접촉성 피부염¹⁴⁾이나 위막양장염¹⁵⁾이 보고되어 부작용에 대한 주의를 환기시켰다. 이에 저자들은 심상성 좌창에 대한 pyridone carboxylic acid계의 합성 외항균제인 네오-비샤쥬 크림의 치료효과 및 부작용을 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1994년 2월부터 9월까지 만 8개월동안 한양대학 부속병원(A군)과 이화여대 부속병원(B군) 피부과에 내원한 35세 이하 중등도의 심상성 좌창 환자 69명

(A군 : 47명, B군 : 22명)을 대상으로 임상연구를 시행하였다. 대상증례의 선택기준으로는 평가한 부위에 중등도의 염증성 피진을 10개 이상 가지고 있고 4주간 추적관찰이 가능한 환자로 하였으며, 월경주기에 수반하여 명확하게 증상의 변동이 관찰되거나 안면에 습진, 피부염, 주사 등의 합병증을 가지고 있는 환자, quinolone계 합성 항균제에 과민증의 기왕력이 있는 환자 등은 제외되었다. 이들 대상중 9예(A군 : 7명, B군 : 2명)가 탈락되었는데, 이 중 1예는 접촉성 피부염 발생으로, 1예는 내원 당시의 검사실 소견 이상으로 탈락되었고, 나머지 6예는 환자가 내원하지 않아 탈락되었다. A군과 B군의 남녀 구성비는 각각 1 : 1.8, 1 : 9.0 이었고, 평균 연령은 각각 22.6, 22.7 세로 남녀구성비에는 차이가 있었지만 평균연령에는 별 차이가 없었다.

2. 방 법

1) 약제의 투여

크림을 하루에 아침, 저녁 2회 비누 세안후 30분 후에 도포하도록 하였다. 병변에 손을 대지 않도록 주지시키고, 일체의 외용 화장품 및 다른 국소도포제를 사용하지 못하도록 하였다.

2) 치료효과의 판정

관찰방법은 김 등¹⁶⁾, 김 등¹⁷⁾이 관찰한 방법과 동일하게 가로 및 세로 각각 1.5×1.5cm 크기의 안면 부위의 일정한 다섯 곳을 정하여 시험개시전, 투여 1주후, 2주후, 3주후 및 4주후에 개방성 면포, 폐쇄성 면포, 구진 및 농포의 수를 세는 것과 동시에 Cook grading scale¹⁸⁾를 이용하여 그 severity를 평가하였다 (Table 1). 환자의 전반적인 개선도는 Cook grading scale이 2단계 이상 향상된 경우는 excellent, 1단계 향상된 경우는 good, 같은 grade이지만 병변의 수가 뚜렷하게 감소한 경우는 fair, 변화가 없었던 경우는 poor, 악화된 경우는 worse로 평가하였다.

3) 부작용의 관찰

부작용의 발생빈도 및 정도를 알아보기 위하여 환자 자신은 증상을 호소하지 않으나 저자의 질문에 의해 유도된 경우는 경도, 환자 자신이 증상을 호소한 경우는 중등도, 환자자신이 심하다고 호소하거나 저자가

Table 1. Grading scale for overall severity

Grade	Description
0	Skin need not be perfectly clear. A few scattered, small comedones or papules may be present, but these should be visible only on close examination.
2	About 1/4 of facial area is involved with small papules(about 6 to 12) and comedones(maybe a few large comedones or as many as 20 to 30 small closed comedones). Very few pustules or large prominent papules are present.
4	About 1/2 of facial area is involved with small papules and large or small comedones. A few pustules or large prominent papules are usually present.
6	About 3/4 of facial area is involved with papules and/or large open comedones(Lesser facial area involved is permissible if inflammatory lesions are large). Numerous pustules are usually present, some of which may be large.
8	Practically all of facial area is involved with lesions. Large prominent pustules are usually visible. Lesions are usually of a highly inflammatory type. Other types of acne(such as conglobate, including sinus and cystic types) may be present.

Table 2. Changes in the number of lesions after treatment with Neo-Visage cream

Lesion	Before treatment	After treatment(week)			
		1	2	3	4
Closed comedone	2.2	2.1	1.9	2.0	1.8
Open comedone	6.8	7.0	6.4	5.7	6.1
Papule	7.8	3.5	3.0	1.8	1.0
Pustule	3.3	1.6	1.1	0.3	0.1
Total number	19.0	14.1	12.5	9.8	9.0

보았을때 심하다고 판단된 경우는 심도로 구분하여 관찰하였다.

4) 통계학적 검정

통계 처리는 BMDP(Biological Medical Data Processing : BMDP Statistical Software University of California)의 analysis of variance with repeated measure를 이용하여 그 의의를 평가하였다.

결 과

1. 총발진수의 변동

치료전 병소의 평균치는 18.95개였으나, 치료 1주 후에는 14.08개, 2주후에는 12.47개, 3주후에는 9.79개, 4주후에는 9.01개로 치료후 점차 감소하는 경향을 나타내어 약 52.5%의 치료효과를 나타내었으며, 치료

3주후부터 통계학적 의의가 있었다(Table 2).

2. 구진수의 변동

구진의 수는 치료전에 7.7개이던 것이 치료 2주후부터 유의있는 감소를 나타내어($p < 0.01$), 4주후에는 0.90개로 약 88.4%의 감소를 보였다(Fig. 1).

3. 농포수의 변동

농포의 수는 치료전에 3.27개, 치료 1주에 1.55개로 시간이 지남에 따라 점차 감소하는 경향을 보여 4주에 0.14개로 약 95.7%가 감소되었다(Fig. 1).

4. 폐쇄성 면포수의 변동

그 수가 적어 통계적 처리는 할 수 없었으며, 4주후에 약 16.5%의 감소를 보였다(Fig. 1).

5. 개방성 면포수의 변동

치료 1주에 일시적인 증가를 보였으나 그 후 점차

Fig. 1. Percent reductions in each lesions at each visits after treatments(series 1 : closed comedones, series 2 : open comedones, series 3 : papules, series 4 : pustules)

감소하는 경향을 보였으며, 치료 4주에 10.5%의 감소를 나타내었다(Fig. 1).

6. Cook grading scale의 변동

Cook grading scale 역시 치료 3주부터 감소를 보여 치료 4주에는 환자의 71.7%에서 감소를 나타내었다(Table 3).

7. 치료에 대한 환자의 전반적인 개선도

4주후 44예(A군 : 29명/40명=72%, B군 : 15명/20명=75%)에서 fair이상의 전반적인 개선도를 보였으며, 2예에서 악화를 보였다(Table 4).

8. 부작용

본 실험에서 관찰할 수 있었던 부작용으로는 3예

Table 3. Changes in the Cook grading scale after treatment with Neo-Visage cream

	Before treatment	After treatment(week)			
		1	2	3	4
Cook grade scale	4.4	4.1	4.0	3.6	3.5

Table 4. Patient's overall response to treatment

Grade	After treatment(week)			
	1	2	3	4
Excellent	—	1	2	5
Good	1	2	3	5
Fair	3	4	6	12
Poor	—	—	—	14
Worse	—	—	1	1

에서 경도의 소양감이, 1예에서 접촉성 피부염이 발생하였으며, 피부균열, 삼출, 부종 등은 전혀 볼 수 없었다.

고 안

좌창은 안면, 상흉부, 배부 및 상지에 폐쇄성 또는 개방성 면포, 구진, 농포, 낭종, 결절 등 다양한 모양을 나타내는 모낭피지선의 만성염증성 질환으로 주로 사춘기에 많이 나타난다¹⁹⁾. 피지분비의 증가, 피지선관의 과각화, 모낭내 세균집락의 형성 및 염증반응 등의 여러가지 요소가 겹쳐져 좌창이 발생하지만 이 중에서도 모낭내 *P. acnes*의 역할이 중요하다²⁰⁾. 그 이유로서는 *P. acnes*에서 유래하는 lipase and hyaluronidase를 들수 있는데, 전자는 피지성분 중의 중성지방을 가수분해하여 유리지방산을 생성시켜 모포상피를 자극하고, 후자는 모낭상피세포의 투과성을 향진시켜 염증의 기반을 만드는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 더우기 *P. acnes*에 대한 항체와의 반응에 의해 호중구가 활성화되어 모낭벽을 파괴하는 가수분해효소가 방출된다고도 알려져 있다^{22,23)}. Martin등²⁴⁾은 심상성 좌창 환자에 TC와 Cd를 경구 투여하여 Cd 치료군이 세균수의 감소 및 임상효과에서 TC 치료군보다 우수하다고 보고하였고, 그밖에도 *P. acnes*에 항균력을 갖는 여러 항생제의 경구적 사용에 대한 임상적 효과 및 부작용에 대한 많은 실험 결과들이 보고되었다³⁾.

Fig. 2. Markedly improved papular and pustular lesions on the face(A : before treatment, B : after 2-week treatment, C : after 4-week treatment).

10). 그러나 약제의 전신적 흡수에 따른 오심, 구토, 설사, 장염, 질칸디다증 및 광과민증 등의 여러가지 부작용이 문제가 되어 최근에는 이들 부작용을 최소화하기 위하여 항생제를 국소도포하여 사용하고 있다.

Katsambas등²⁵⁾은 Cd 국소도포와 TC 경구요법을 비교하여 중등도의 심상성 좌창에 있어서 치료효과에 차이가 없음을 보고하였다.

Resh와 Stroughton²⁶⁾은 Cd를 심상성 좌창 환자에 국소도포하여 개방성 면포의 *P. acnes* 균주수가 현저히 감소하였으나 TC와 EM의 국소도포는 별 효과가 없었다고 보고하였다. Resh와 Stroughton¹³⁾은 또한 Cd를 국소도포하여 8주후 80%의 치료효과를 보여 경구적으로 TC를 투여하는 것보다 치료효과가 나았다고 하였다.

그러나 Coskey¹⁴⁾는 Cd 국소도포에 의한 접촉성 피부염을 보고하였고, Feingold등¹⁵⁾은 Cd를 Hamster의 배부에 도포하여 위막양 장염이 유발되었다고 보고하였으며, Milstone등²⁷⁾은 좌창 환자에서 Cd 국소도포로 인한 위막양 장염을 보고한 바 있어 이의 사용에 주의를 요한다고 하였다.

네오-비사주 크림은 삼환성의 benzoquinolidine 골격을 가진 quinolone계 합성 항균제로서 피부감염증의 주원인균인 *Staphylococcus spp.* 및 *P. acnes*에 대하여 강한 항균력을 나타낸다. Vogt등²⁸⁾은 심상성

좌창 환자에 있어서 ciprofloxacin, penicillin, EM, TC, Cd, gentamicin등과 비교해서 *P. acnes*와 *Staphylococcus spp.*에 강한 항균력을 나타낼뿐 아니라 저항균주의 출현빈도도 현저히 낮다고 보고한 바 있다. 항균제의 심상성 좌창에 대한 효과의 평가방법으로서는 종래 피진수를 투여전과 후로 나누어 세는 방법이 많이 이용되었다. 그렇지만 이와같은 방법에는 개개의 발진의 크기, 발진의 활동성 여부 및 염증의 정도 등이 가미되어 있지 않아서 약제의 염증에 대한 효과를 객관적으로 평가하는것이 중요하다고 생각된다. 따라서 본 실험에서는 발진수를 세는 것외에 Cook등¹⁸⁾의 Grading scale을 이용하여 전반적인 개선의 정도를 평가하였다.

실험 결과 치료전후의 총 발진수는 치료 3주후부터 통계학적으로 의의가 있는 변화를 보였는데 특히 구진과 농포의 수는 급속도로 감소하여 각각 치료 2주후와 1주후부터 의의있는 감소를 보였다. Plewing²⁹⁾은 폐쇄성 면포가 개방성 면포로 이행하기 때문에 치료 도중 일시적으로 개방성 면포수가 증가한다고 하였다.

김등¹⁶⁾과 김등¹⁷⁾의 실험 성적도 이러한 경향을 보였으며 본 실험에서도 치료 후 1주 내지 2주까지는 개방성 면포수가 다소간 증가하거나 또는 거의 변화가 없었고, 폐쇄성 면포의 수도 치료 3주에서 오히려 증가하는등 통계학적인 변화는 보이지 않았다. Cook

grading scale 역시 치료 4주후에는 환자의 71.7%에서 감소를 보였다. 4주이상의 더욱 장기간의 추적관찰을 할 경우 더 의미있는 감소가 예상된다. 부작용으로는 3예에서 소양감이 나타났으나 그 정도가 경미하였고, 1예에서는 접촉성 피부염이 발생하였다. 그 외 다른 국소적 혹은 전신적인 부작용은 관찰되지 않았다.

이러한 사실을 종합하여 볼 때 네오-비사주 크림은 농포와 구진이 주병변인 심상성 좌창의 치료에 극히 유용한 약제라고 결론 내릴 수 있었으며, 그밖에 세균감염이 원인이 되는 모낭염이나 농가진 등의 다른 피부 감염성 질환도 적응증이 될 수 있으리라 생각된다. 향후 다른 항균제와의 비교연구 및 다른 치료 약제와의 병합요법에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

Tetracycline(TC), Erythromycin(EM), clindamycin(Cd) 등이 염증이 심한 농포성 여드름에 대한 내복요법으로 주로 사용되어 왔지만 전신투여에 의한 여러 부작용이 문제가 되어 Cd, TC, EM 등의 항생제 국소도포가 추천되고 있으며, Cd가 임상적 관찰로서 심상성 좌창의 치료에 가장 좋은 국소도포용 항생제라고 보고된 바 있다¹³⁾. 그러나 Cd의 국소도포에 의한 접촉성 피부염¹⁴⁾이나 위막양 장염¹⁵⁾이 보고되어 부작용에 대한 주의를 환기시켰다.

방 법 :

중등도의 염증성 피진을 10개 이상 가지고 있고 4주간 추적관찰이 가능했던 심상성 좌창 60명을 대상으로 네오-비사주 크림을 하루에 아침, 저녁 2회 비누 세안후 30분후에 도포하도록 하였다. 관찰방법은 가로 및 세로 각각 1.5×1.5cm 크기의 안면부위의 일정한 다섯곳을 정하여 시험개시전, 투여 1주후, 2주후, 3주후 및 4주후에 개방성 면포, 폐쇄성 면포, 구진 및 농포의 수를 세는 것과 동시에 Cook grading scale를 이용하여 그 severity를 평가하였다.

결 과 :

총 발진수는 3주부터 유의있는 감소를 보여 치료 4주에 약 52.5%의 감소율을 나타내었다. 구진의 수는

2주부터 유의있는 감소를 나타내어 치료 4주에 88.4%의 감소율을 보였다. 농포의 수는 치료 1주부터 유의있는 감소를 보여 치료 4주에 약 95.7%의 감소율을 나타내었다. 개방성 면포의 수는 치료 1주에 일시적인 증가를 보였으나 그 후 점차 감소하는 경향을 보였으며, 치료 4주에 10.5%의 감소율을 나타내었다. 폐쇄성 면포의 수도 늦어도 치료 3~4주에는 감소를 보였다. Cook grading scale 역시 치료 3주부터 감소를 보여 치료 4주에는 환자의 71.7%에서 감소를 나타내었다. 부작용으로는 소양감이 3명에서 나타났으나 그 정도가 매우 경미하였고, 1예에서 접촉성 피부염이 발생하였다.

결 론 :

이상의 실험 결과로 보아 네오-비사주 크림은 심상성 좌창의 치료에 매우 효과적이며 부작용이 적어서 임상적으로 유용하게 사용할 수 있는 약제라고 생각한다.

References

- 1) Eireinkel RK. Pathogenesis of acne vulgaris. *New Engl J Med* 1969 ; 280 : 1161-1163
- 2) Strauss JS, Stranieri AM. Acne treatment with topical erythromycin and zinc : Effect on Propionibacterium acnes and free fatty acid composition. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 86-89
- 3) Christian GL, Krueger GG. Clindamycin vs Placebo as adjunctive therapy in moderately severe acne. *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 383-385
- 4) Basler RSW. Potential hazards of clindamycin an acne therapy. *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 383-385
- 5) Basler RSW. Clindamycin for tetracycline resistant acne. *Cutis* 1980 ; 25 : 527-528
- 6) Dantzig PI. The study of longterm clindamycin therapy for acne. *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 53-54
- 7) Algra RJ, Rosen T, Waisman M. Topical clidamycin in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 1390-1391
- 8) Panzer JD, Poche GW, Meek TJ. Acne treatment : a comparative efficacy trial of clindamycin and tetracycline. *Cutis* 1977 ; 19 : 109-111
- 9) Poulos ET, Tedesco FJ. Acne vulgaris. Double blind trial comparibg tetracycline and clidamycin. *Arch Der-*

- ma:ol 1976 ; 112 : 974-976
- 10) Thomsen RJ, Staranieri A, Knustson D. *Topical clindamycin treatment of acne. Arch Dermatol* 1980 ; 116 : 1031-1032
- 11) Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. *Clindamycin-associated colitis. Rev Infect Dis* 1974 ; 1 : 530-539
- 12) Hughes BR, Murphy CE, Cunliffe WJ. *Strategy of acne therapy with long term antibiotics. Brit J Dermatol* 1989 ; 121 : 623-628
- 13) Resh W, Stroughton RB. *Topical antibiotics for acne vulgaris. Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 486-489
- 14) Coskey RJ. *Contact dermatitis due to clidamycin. Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 446
- 15) Feingold DS, Chen WC, Chou DL. *Induction of colitis in hamster by topically application of antibiotics. Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 580-581
- 16) 김성운 · 이성낙. *Vitamin A acid 국소 도포에 의한 좌창 치료의 임상적 연구. 대피지* 1976 ; 14 : 305-314
- 17) 김중기 · 이성낙. *Vitamin A acid 유도체 국소 도포에 의한 좌창 치료의 임상적 연구. 대피지* 1977 ; 15 : 415-421
- 18) Cook CH, Centner RL, Michaels SE. *An acne grading scale using photographic standards. Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 571-575
- 19) Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K. *Dermatology in General Medicine. 2nd ed, McGraw Hill Book Co, New York, 442, 1979*
- 20) Cunliffe WJ, Shuster S. *Pathogenesis of acne. Lancet* 1969 ; 1 : 685-687
- 21) Nicoaides N, Wells GC. *On the biogenesis of free fatty acids in human skin surface fat. J Invest Dermatol* 1957 ; 29 : 243-248
- 22) Esterly NB, Furey NL, Flannagan LE. *The effect of antimicrobial agents on leukocytes chemotaxis. J Invest Dermatol* 1958 ; 70 : 51-56
- 23) Plewig G, Schopf E. *Anti-inflammatory effects of antimicrobial agents. An in vivo study. J Invest Dermatol* 1975 ; 65 : 532-536
- 24) Martin RJ, Kahn G, Gooding JW. *Cutaneous porphyrin fluorescence as an indicator of antibiotic absorption and effectiveness. Cutis* 1973 ; 12 : 758-761
- 25) Katsambas A, Towarky AA, Stratigos J. *Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. Brit J Dermatol* 1987 ; 116 : 387-391
- 26) Resh W, Stroughton RB. *Topically applied antibiotics in acne vulgaris. Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 182-184
- 27) Milstone EB, McDonald AJ, Scholhamer CF. *Pseudomembranous colitis after topical application of clidamycin. Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 154-155
- 28) Vogt K, Hermann J, Gollick H. *Comparative activity of the topical quinolone OPC-7251 against bacteria associated with acne vulgaris. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992 ; 11 : 943-945
- 29) Plewig G. *Akne. Experimentalle Grundlagen. Pathogenetische Faktoren. Vitamin A-Saure Therapie. Therapeutische Umschgu* 1972 ; 29 : 597