족부백선에 대한 Terbinafine 단기 경구요법의 치료효과*

김병국 · 정진호 · 김정애 · 문상은 · 윤재일

= Abstract =

The Efficacy of Oral Terbinafine in the Short-term Treatment of Tinea Pedis

Byoung Kook Kim, M.D., Jin Ho Chung, M.D., Jeong Aee Kim, M.D.,
Sang Eun Moon, M.D., Jai Il Youn, M.D.

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

Background : Terbinafine is a orally active antifungal agent belonging to the allylamine class. Studies in vitro have shown it to be fungicidal and drug levels in the stratum corneum exceeding the MICs for dermatophytes for 3 weeks after stopping therapy. So we expect terbinafine to be effective even in the short-term treatment of tinea pedis.

Methods : We studied the efficacy and tolerability of oral terbinafine in 20 patients with tinea pedis. All patients were treated orally with 250mg of terbinafine once a day for 2 weeks and they were followed up for 3 weeks after completion of treatment.

Results : 1) On the mycological study at the initial visit, 14 causative organisms from 20 patients, 10 strains of *Trichophyton rubrum* and 4 strains of *Trichophyton mentagrophytes*, were isolated.

2) The clinical symptom improved significantly from the 1st week of therapy and had improved continuously by the time of the end of study.

3) The mycological cure rate was 50% at the end of treatment and 85% at the follow-up investigation.

4) Overall efficacy assessed by the investigator and patient was evaluated as more than moderate in 90% and 95% of patients respectively, and overall tolerability were evaluated as more than moderate in 100% of patients by both of them.

5) The adverse effects of terbinafine were noted in 1 patient(5%), who complained mild upper gastrointestinal disturbance. No abnormal findings in liver biochemical tests were noted.

Conclusion : Our results suggest that oral terbinafine is effective and safe in the short-term(2 weeks) treatment of tinea pedis.

KEY WORDS : Terbinafine · Tinea pedis.

* 이 논문은 1994년 서울대학교 병원(위탁 06-94-023) 연구비 지원에 의해 이루어 진것임.
서울대학교 의과대학 피부과학교실

교신저자 : 김병국, 서울시 종로구 연건동 28번지 130-702, Tel(02)760 ; 2418

서 론

족부백선은 가장 흔한 피부진균증의 하나로 지금까지 국소 항진균제를 비롯하여 여러가지 전신적인 항진균제가 개발되고 있으나 그 발생 빈도는 줄어들지 않고 있다¹⁾ 족부백선은 대개 국소 항진균제만으로 만족할만한 치료효과를 얻을 수 있지만, 때때로 국소 항진균제에 잘 반응하지 않으며 이 경우 경구 항진균제의 사용이 요구된다. 우리나라에서 족부백선의 치료에 사용되고 있는 경구용 항진균제로는 griseofulvin, ketoconazole, itraconazole 등이 있다. Griseofulvin은 치료율이 낮고 재발율이 높으며²⁾, ketoconazole은 간독성 및 내분비계 이상 등의 부작용이 있을 수 있다^{3,4)}. 근래에 널리 사용되고 있는 itraconazole은 치료율이 우수하고 부작용이 적으나 지간형의 경우 15일간, 각질증식형인 경우 30일간의 투여가 권장되고 있으며 치료기간의 단축 면에서 아직 연구가 더 이루어져야 할 것이다⁵⁾.

Terbinafine은 allylamine계의 항진균제로 진균 세포막의 ergosterol 생합성에 중요한 squalene epoxidase 효소의 작용을 억제하여 살진균작용을 나타내며, 감염된 병변 부위로 빠르게 도달하고, 약 중단후 3주까지 각질층에서 유효농도가 검출된다는 보고가 있다^{6,7)}.

따라서 terbinafine의 단기간(2주) 사용으로도 족부백선의 병형에 관계없이 충분한 치료효과가 기대되며, 이에 저자들은 족부백선에 대한 terbinafine 2주 경구투여의 치료효과 및 안정성을 관찰하고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

1994년 6월부터 8월까지 2달 동안 서울대학교병원 피부과에서 표피탈락, 과각화증, 삼출, 수포, 균열 등의 임상증상을 보이면서 KOH 직접도말검사에서 균사가 관찰되어 족부백선으로 진단 받은 18세에서 70세사이의 성인 20명을 대상으로 하였다. 모든 환자에게서 서면 동의서를 얻었고, 연구에 영향을 줄 수 있는 전신질환이 있는 자, 임신 또는 수유 중인

여성, 최근 3개월 내에 경구용 항진균제를 복용한 자, 최근 2주 내에 국소용 항진균제를 사용한 자는 본 연구에서 제외시켰다.

2. 연구 방법

1) 약제의 투여

대상 환자에게 terbinafine(Lamisil®, Sandoz Pharma. Ltd.) 125mg 정제를 1일 1회 2정씩, 2주간 경구 투여하였다. 연구기간 동안에는 다른 경구용 또는 국소용 항진균제의 사용을 금지하였으며, 약제의 지속적인 투여가 곤란하다고 여겨지는 심한 부작용이 발생한 경우는 투여를 중단하도록 하였다.

2) 임상적 평가

치료전과 치료시작 1주 및 2주 치료종료직후, 치료종료 3주후에 임상적 평가를 시행하였다. 평가는 족부백선의 피부증상인 홍반, 인설, 수포, 농포, 삼출, 가피, 소양증의 7개 항목에 있어서 그 증상의 정도에 따라 0 : 무증상, 1 : 경증, 2 : 중등도, 3 : 중증의 4단계 점수로 표시하였다.

3) 진균학적 검사

모든 환자의 병소로부터 인설을 채취하여 KOH 직접도말검사와 진균배양검사를 치료전, 2주 치료종료시, 치료종료 3주후에 시행하였다. 진균배양 배지로는 피부사상균의 선택적 배양을 위하여 cycloheximide와 chloramphenicol이 포함된 Sabouraud 배지(Mycosel agar)를 사용하였다.

4) 부작용 및 안정성 평가

치료기간 중에 발생하는 간기능의 이상을 확인하기 위하여 치료전, 2주 치료종료시, 치료종료 3주후에 혈청 AST, ALT, total bilirubin 등의 혈액 생화학검사를 시행하였다. 치료에 대한 부작용을 관찰하기 위해 치료 중 환자가 호소하는 모든 증상 대한 문진과 이학적 검사를 실시하였다.

5) 치료효과 및 내약성의 판정

치료종료 직후, 치료종료 3주후 추적관찰시에 연구자 및 환자 자신이 약제의 치료효과 및 내약성을 평가하였다. 평가방법은 1 : 매우 좋음, 2 : 좋음, 3 : 보통, 4 : 나쁨, 5 : 매우 나쁨의 5단계 점수로써 표

시하였다.

6) 통계학적 검정

통계학적인 검정을 위하여 paired t-test를 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 성별, 연령별 및 진균학적 소견

연구대상 환자들의 성별 분포는 남자 11명, 여자 9명이었으며, 평균연령은 남자 38.0세(20~66세), 여자 30.2세(19~41세)로 전체 환자의 평균연령은 34.5세였다. 치료전 KOH 직접도말검사에서 양성을 보였던 연구대상자 20명으로부터 시행한 진균배양검사상 14명(70%)에서 진균이 분리되었는데, *Trichophyton rubrum* 10주, *Trichophyton mentagrophytes* 4주였다.

2. 치료 효과

1) 임상적 효과

임상증상의 평균점수는 치료전 8.70 ± 3.53 , 1주 치료후 5.25 ± 2.90 , 2주 치료종료시 3.40 ± 1.57 , 치료종료 3주후 1.90 ± 2.05 로 1주 치료후부터 치료전과 비교하여 통계학적으로 유의하게 감소되었다($p < 0.0001$). 2주 치료종료시에 비하여 치료종료 3주후의 평균점수도 통계학적으로 유의한 감소를 나타내었다($p < 0.01$), (Table 1).

2) 진균학적 효과

KOH 직접도말검사에서 2주 치료종료시 35.0%, 치료종료 3주후 10.0%의 양성율을 보였다. 진균배양검사에서는 2주 치료종료시 50.0%, 치료종료 3주후 5.0%의 양성율을 보였다(Table 2). 진균학적 완치를 KOH 직접도말검사 및 진균배양검사 모두에서 음성을 보인 경우라고 정의하였을 때, 진균학적 완치율은 치료종료 직후(2주) 50.0%, 3주 추적관찰시(5주) 85.0%를 나타내었다(Fig. 1).

3. 종합적 치료효과 및 내약성

1) 치료효과

치료종료 3주후 최종 추적관찰시 검사자 및 환자에

Table 1. The score of each clinical symptoms in patients with tinea pedis

Clinical Symptoms	The score at the each week			
	Baseline	Week 1	Week 2	Week 5
Erythema	38	25	18	12
Scale	50	40	29	19
Vesicle	32	13	6	1
Pustule	1	0	0	0
Exudate	12	6	3	0
Crust	10	6	0	0
Pruritus	31	15	12	6
Sum	174	105	68	38
Average	8.70	5.25*	3.40*	1.90*

* : $p < 0.0001$ vs. baseline group

Table 2. Positive rate of mycological studies

Positive rate	Baseline	Week 2	Week 5
KOH	100%	35%	10%
Culture	70%	50%	5%

Fig. 1. Mycological cure rates(negative microscopy and negative culture) of terbinafine in the treatment of tinea pedis.

의해 평가된 종합적인 치료효과는 각각 1.7, 1.7로 차이가 없었으며 모두 85.0%에서 매우 좋음과 좋음 사이로 평가되었고, 보통 이상으로 평가한 경우는 각각 90.0%, 95.0%의 비율이었으며 치료효과가 나쁘다고 평가한 경우는 각각 2예 및 1예였다(Table 3).

2) 내약성

치료종료 3주후 최종 추적관찰시 검사자 및 환자에

Table 3. Overall efficacy and tolerability assessed by the investigator and the patient at the final follow up at 5th week

Assessment	Efficacy(%)		Tolerability(%)	
	Invest	Patient	Invest	Patient
1 : Very good	55	50	90	90
2 : Good	30	35	10	5
3 : Moderate	5	10	0	5
4 : Poor	10	5	0	0
5 : None	0	0	0	0
Mean score	1.7	1.7	1.1	1.2

Invest : investigator

의해 평가된 종합적인 내약성은 각각 1.1, 1.2로 유의한 차이가 없이 모두 90.0%에서 매우 좋음으로 평가되었으며 나쁘다고 평가된 경우는 없었다(Table 3).

4. 부작용

총 20명의 연구대상자 중 치료전, 2주 치료종료시 및 치료종료 3주후 시행한 간기능 혈액 생화학검사에서 이상소견을 보인 예는 없었다. 1명(5.0%)에서 경한 상복부 위장관 장애를 호소하였으나 약제의 투여를 중지할 정도는 아니었으며 계속 약제를 투여하는 도중에 증상이 자연 소실되었다.

고 찰

족부백선은 가장 흔한 백선으로 대개 국소 항진균제로 치료가 잘되나, 때로 국소 치료제에 잘 듣지 않으며 재발을 잘하는 경우가 있어 경구 항진균제 사용이 요구되는 수가 있다. 우리나라에서는 과거에 족부백선의 치료를 위해 국소 항진균제의 도포와 griseofulvin의 경구 투여가 주로 사용되어 왔으나 griseofulvin은 긴 사용기간에도 불구하고 완치율이 낮고, 재발율이 높은 것으로 보고되고 있다^{2,8)}. 1970년대 후반에 azole계인 ketoconazole이 사용되기 시작하여 광범위한 항진균력과 높은 치료효과로 griseofulvin을 대체하는 약물로 등장하였으나, 간독성 및 내분비계에 미치는 영향으로 사용시 주의를 요한다^{3,4)}. Azole계 항진균제는 진균의 cytochrome P-450과 상호작용에 의해 ergosterol 합성을 방해하여 진균 세포막의 형성을 억제함으로써 정진균작용을 나타내나, 일부

azole계 약물들은 진균뿐만 아니라 인체의 cytochrome P-450과도 결합하기 때문에 간 등에 심각한 독성을 유발할 수 있다⁹⁾. 이후에 개발된 triazole계의 약물은 진균의 cytochrome P-450에 보다 선택적으로 작용하여 치료율이 높으면서도 사람에게 대한 부작용은 감소되었지만 간독성이 희유하나 있는 것으로 보고되고 있고, 치료기간은 15일 내지 30일로 비교적 장시간의 투여를 요한다⁵⁾.

Terbinafine은 중추신경의 활성물질 합성과정에서 우연히 발견된 allylamine계의 약제로서 진균 세포막의 성분인 ergosterol 합성의 초기 단계에서 squalene epoxidase와 결합함으로써 squalene의 축적과 ergosterol의 결핍을 초래하여 살진균작용을 나타낸다. 이 약제는 cytochrome P-450에는 거의 영향을 미치지 않고 다만 포유동물의 squalene epoxidase와도 결합할 수 있으나 결합한다 하여도 그 양은 아주 미량으로, 결국 진균에만 선택적으로 작용하여 인체에 사용시 안정성이 높다^{6,10)}.

Terbinafine은 경구 투여후 24시간만에 피부각질층의 가장 내측에서 약물이 처음 검출되고, 3일째는 전층에서 관찰되며, 1일 250mg을 12일간 투여하고 약을 끊은 후 3주까지 각질층에서 진균 살균농도 이상이 유지된다는 보고가 있다. 이 약제는 지질친화성이 매우 높고 케라틴과 결합을 잘하므로 피부각질층뿐만 아니라, 표피-진피 경계부위, 모발, 피지 등에서도 고농도로 검출되나 땀에서는 검출되지 않는다. 따라서 땀 분비후 피부표면으로부터 역으로 피부각질층에 작용하는 griseofulvin이나 ketoconazole과 달리, 표피 확산에 의해 기저층으로부터 각질층으로 빠르게 운송되어 친지질성 각질형성세포에 부착됨으로써 2-3주간 고농도를 유지하게 되어, 속효성과 함께 약제의 잔류효과를 나타내는 것으로 설명된다^{7,11)}. Terbinafine은 간에서 거의 대사되며 경구투여시 70~80%가 흡수되고 2시간 이내에 체내 최고 용량에 도달하게 되며, 최종 대사산물은 80%가 소변으로, 20%가 대변으로 배설되기 때문에 심한 간질환 또는 신장질환이 있는 경우 감량을 해야한다⁵⁾.

만성 족부백선 환자의 치료에 있어 griseofulvin과 비교한 연구에서 terbinafine은 6주 치료후 75%, 2주간 추적관찰시 88%의 진균학적 완치율을 나타낸 반면

griseofulvin은 각각 25%, 45%의 낮은 치료율을 보였으며, 치료종료 6~15개월 후에 terbinafine은 94%, griseofulvin은 30%의 치료율을 보여 terbinafine은 치료후에도 지속적인 치료결과가 유지됨이 보고되었다⁸⁾. White 등¹²⁾은 수족부백선 환자에서 terbinafine 250mg을 2주간 투여후 6주 추적관찰한 결과 86%의 진균학적 치료율과 71%의 임상적 치료율을 관찰하고, 수족부백선의 단기간 치료요법의 가능성을 제시하였다. 족부백선 환자에서 시행한 terbinafine과 itraconazole의 비교연구에 의하면 치료효과에서는 두 약제간에 유의한 차이가 없었으나, terbinafine 투여군에서 투약기간이 더 짧았고 전반적인 내약성이 약간 우수한 것으로 보고되었다¹³⁾.

본 연구에서는 투약 1주후부터 임상증상의 명백한 호전을 보였고 치료종료후 3주간 추적관찰시에도 계속적으로 통계학적으로 유의한 임상증상의 호전을 나타내었으며, 진균학적 치료율도 2주 치료종료시 50.0%, 치료종료 3주후 85.0%로 단기간 치료후 종료하여도 지속적인 균의 음전을 나타내었는데 이는 약제의 병변내 지속적 잔류효과에 의한 것으로 사료된다.

Terbinafine 경구 투여시 발생하는 부작용과 관련되어 1일 250mg과 500mg의 두 가지 용량으로 각각 1440명, 401명을 대상으로 시행한 연구에서 각각 10.4%, 11.0%에서 부작용을 나타내었는데, 대부분 치료 첫 주에 나타났으며 소화불량, 복부팽만감, 구역질, 복통, 설사 등의 위장관 증상이 가장 흔한 것으로 보고되었다. 그 밖에 담마진 등 약진, 두통, 피로감이 발생할 수 있으며, 드물게 간담관 기능장애를 일으킬 수 있다고 한다⁵⁾.

본 연구에서는 대상환자 20명 중 1명(5.0%)에서만 일시적인 상부 위장관 장애 증상을 보였을 뿐, 기타 치료를 중단할 만한 부작용은 관찰되지 않았으며, 내약성도 환자와 검사자 모두가 보통 이상으로 좋게 평가하였다.

본 연구 결과를 종합하여 볼 때 족부백선의 치료에 있어 terbinafine 250mg의 2주간 경구요법은 기존 약제들에 비해 짧은 기간 내에 높은 치료효과를 보이며 부작용이 적은 비교적 안전하고 내약성이 우수한 치료법으로 사료된다.

요 약

배 경 :

Terbinafine은 allylamine계의 경구 항진균제로 살진균작용을 나타내며 약 중단후 3주까지 각질층에서 유효농도가 검출된다는 보고가 있다. 따라서, 본 약제의 단기간 사용으로도 족부백선에 대한 충분한 치료효과가 기대된다.

방 법 :

1994년 6월부터 8월까지 서울대학교병원 피부과에 내원한 족부백선 환자 중 20명을 대상으로 terbinafine 250mg을 1일 1회씩 2주간 경구 투여한 후 3주간 추적관찰하고 임상적, 진균학적 소견을 관찰하였다.

결 과 :

1) 진균배양검사상 20명의 환자중 14주의 진균이 분리되었으며, *T. rubrum*이 10주, *T. mentagrophytes*가 4주였다.

2) 임상증상은 치료전과 비교하여 투약 1주째부터 통계적으로 유의하게 호전되기 시작하여 치료종료 3주후까지 시간 경과에 따라 지속적인 호전을 나타내었다.

3) 진균학적 완치율은 2주 치료종료시 50.0%, 치료종료 3주후 85.0%였다.

4) 치료종료 3주후 검사자 및 환자에 의해 평가된 종합적 치료효과는 각각 90.0%, 95.0%에서 보통 이상이었고, 검사자 및 환자에 의한 내약성 평가는 모두 예에서 보통 이상으로 평가되었다.

5) 치료전, 후 및 추적관찰시 시행한 간기능 혈액생화학 검사상 이상소견을 보인 예는 없었으며, 대상환자 중 1명(5.0%)에서 경한 상부 위장관 장애의 부작용이 관찰되었다.

결 론 :

이상의 연구결과로 보아 terbinafine은 족부백선의 치료에 있어 2주간의 단기간 경구 투여로 효과적이며 안전하게 사용할 수 있는 약제로 사료된다.

References

- 1) 장 준 · 서성준 · 김명남 등. 피부진균증의 임상적

- 및 균학적 관찰(제6보). 한국의과학 1990 ; 22(4) : 365-71
- 2) Davis RR, Everall JD, Hamilton E. *Mycological and clinical evaluation of griseofulvin for chronic onychomycosis*. *Br Med J* 1967 ; 3 : 464-8
- 3) Heiberg JK, Svejgaard E. *Toxic hepatitis during ketoconazole treatment*. *Br Med J* 1981 ; 283 : 325-6
- 4) Nashan D, Knuth UA, Weidinger, et al. *The anti-mycotic drug terbinafine in contrast to ketoconazole lacks acute effects on the pituitary-testicular function of healthy men. A placebo-controlled double-blind trial*. *Acta Endocrinol* 1988 ; 117 : 203-4
- 5) Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. *Antifungal agents : An overview. Part II*. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30(6) : 911-33
- 6) Ryder NS. *Terbinafine : mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition*. *Br J Dermatol* 1992 ; 206(Suppl 39) : 2-7
- 7) Faergemann J, Zehender H, Jones T, et al. *Terbinafine levels in serum, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), hair, sebum, and eccrine sweat*. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991 ; 71 : 322-6
- 8) Savin RC. *Terbinafine versus griseofulvin in moccasin type tinea pedis*. *J Dermatol Treat* 1990 ; 1(Suppl 2) : 43-6
- 9) Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. *Antifungal agents : An overview. Part I*. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30(5) : 677-98
- 10) Schuster I, Ryder NS. *Allylamines—mode and selectivity of action compared to azole antifungals and biological fate in mammalian organisms*. *J Dermatol treat* 1990 ; 1(Suppl 2) : 7-9
- 11) Lever LR, Dykes PJ, Thomas R, et al. *How orally administered terbinafine reaches the stratum corneum*. *J Dermatol Treat* 1990 ; 1(Suppl 2) : 23-5
- 12) White JE, Perkins PJ, Evans EGV. *Successful 2-week treatment with terbinafine for moccasin tinea pedis and tinea manuum*. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 260-2
- 13) 원영호 · 박경옥 · 전인기. 족부백선 치료에서 terbinafine과 itraconazole의 비교 임상연구. 대한화학요법학회지 1992 ; 10 : 151-7