

Methyl 5-aminolevulinic Acid를 이용한 발톱진균증의 광역동치료: 효과와 안전성

국립중앙의료원 피부과

이시현 · 박미연 · 안지영

= Abstract =

Photodynamic Therapy with Methyl 5-aminolevulinic Acid for Treatment of Toenail Onychomycosis: the Efficacy and Safety

See Hyun Lee, Mi Youn Park and Ji Young Ahn

Department of Dermatology, National Medical Center, Seoul, Korea

Background: The major limitations of the current therapeutic treatments for onychomycosis are the recurrence of the infection and the duration of the treatment. Recently, photodynamic therapy (PDT) is thought to be a novel alternative method for treatment of onychomycosis.

Objective: The aim of this study is to investigate the efficacy and safety of PDT with methyl 5-aminolevulinic acid (MAL) for the treatment of onychomycosis.

Methods: We performed MAL-PDT in eight patients with distal subungual onychomycosis on at least one great toenail. After the total three treatments, we observed the clinical and mycological courses for twelve months.

Results: For the twelve months of follow-up period, three patients (37.5%) showed continuous clinical improvement, two patients (25%) aggravation after transient improvement, and the rest, three patients (37.5%) resistance to treatment. All subjects complained of quite severe burning pain during irradiation of light source.

Conclusion: In this study, we observed the highly variable clinical and mycological results of PDT in onychomycosis. We concluded that it is too difficult to consistently achieve the best fungicidal effect by PDT without strictly selected conditions. [*Korean J Med Mycol* 2012; 17(1): 8-16]

Key Words: Methyl 5-aminolevulinic acid, Onychomycosis, Photodynamic therapy

서 론

손발톱진균증 (Onychomycosis)은 조갑 질환의

접 수 일: 2011년 9월 28일, 수정일: 2012년 3월 26일

최종승인일: 2012년 3월 26일

†별책 요청 저자: 안지영, 100-799 서울시 중구 을지로 6가 18-79, 국립중앙의료원 피부과

전화: (02) 2260-7315, Fax: (02) 2277-0915

e-mail: aj222@dreamwiz.com

*제22회 세계피부과 학술대회의 E-포스터로 제출되었던 내용입니다.

약 20% 정도를 차지하는 흔한 질환이다¹. 전체 인구의 2~18%가 손발톱진균증에 이환되어 있으며 70세까지 조사하면 48% 이상이 한 번은 손발톱진균증에 이환된 적이 있다고 보고된다.

현재 손발톱진균증의 주된 치료는 경구 항진균제와 국소 항진균제를 병합하는 요법이 가장 널리 이용된다. 특히 경구 terbinafine은 항진균 효과가 높고 재발율이 낮으며, 비용 효과 (cost-effectiveness)가 커서 현재 가장 선호되는 약물이 다². 그러나 약물의 장기 복용이 필요하여 환자의

순응도를 떨어뜨리는 문제가 있다. Itraconazole은 일시적인 간효소치의 상승뿐만 아니라 상당 수준의 간독성을 보이며, 다른 약물과의 상호작용이 많아 노인이나 다양한 내과적 환자에서 약물 복용이 제한되는 문제가 있다³. 항진균제에 내성을 보이는 균주의 출현도 치료를 제한하는 원인이 된다. Acute generalized erythematous pustulosis, Stevens-Johnson syndrome이나 toxic epidermal necrolysis 등의 피부증상은 itraconazole 뿐만 아니라 terbinafine 복용자에게서도 보고가 되어 있다³.

발톱진균증은 흔하고 그 자체로는 생명에 지장이 없는 질환이므로 심미적인 이유로 치료를 원하는 환자가 많기도 하지만, 최근에는 HIV 감염 환자나 당뇨 환자의 증가로 그러한 환자에서의 진균증은 때로는 심각한 감염 질환과 연관될 수 있으므로 엄격하게 치료이익과 위험성을 고려하여 치료 방법을 선택하여야 한다. 따라서 치료 선택이 제한되는 환자들에게 적용할 수 있는 효과적이면서도 안전한 대체 치료법이 요구된다.

광역동치료는 광감작제를 병변 부위에 도포한 후 특정 파장의 광원을 조사할 때 발생하는 유리 활성화 산소의 세포독성을 이용하여 표적 세포를 선택적으로 파괴하는 방법이다^{4,5}. 일반적으로 암, 전암성 병변, 여드름 등에 이용되어 왔지만 최근에는 사마귀 등의 감염 질환에도 적용하고 있다. Donnelly 등⁶은 *Candida albicans*에 100 mM의 5-aminolevulinic acid (ALA)를 30분간 incubation한 후 광원을 조사하는 광역동치료로서 94%의 사균 효과와 *Trichophyton interdigitale*에 100 mM ALA를 6시간 동안 incubation한 후 광원을 조사함으로써 79%의 사균 효과를 보인 실험실적 결과를 보고하였다. 저자들은 이에 착안하여 국내 발톱진균증 환자에게 광역동치료를 시행하여 그 효과와 안전성, 실효성을 평가, 고찰해 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

2010년 3월부터 5월까지 본원 피부과에 내원하

여 임상적으로 발톱진균증 소견을 보이고 15% KOH 도말 검사에서 균사가 발견되어 발톱진균증으로 진단된 환자 중 경구 항진균제의 복용을 원치 않는 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들은 적어도 한쪽의 엄지발톱에 병변을 포함하고 있었으며, Zaias⁷의 손발톱진균증 분류에 따라 원위부 조갑하 조갑진균증 (distal subungual onychomycosis, DSO)에 해당되는 환자만을 대상으로 하였다. 치료의 효과에 대한 평가는 한쪽 엄지발톱에 국한하여 시행하였고, 양쪽 엄지발톱이 모두 진균증에 이환된 경우 임상적으로 심한 발톱의 치료 효과를 평가하였다. 최근 12개월 이내에 국소적 혹은 전신적 항진균제 치료를 받은 기왕력이 있거나 광과민성 질환의 과거력이 있는 환자, 광과민성 약제를 복용하는 환자는 연구에서 제외하였다. 본 임상연구는 임상시험심사위원회 (institutional review board)의 승인을 받고 심의 규정에 따라 연구를 수행하였다. 참여하는 모든 대상 환자들은 만 20세에서 60세 사이로 한정되었고, 임상연구에 대한 모든 과정을 듣고 동의하였으며, 연구를 시행하는 동안 발톱진균증을 포함한 모든 진균증에 대한 다른 추가적인 치료를 시행하지 않았다.

2. 연구 재료

광감작제로 methyl 5-aminolevulinic acid (MAL)인 MetvixTM (Galderma, Paris, France)를 도포하였으며, 광원으로는 light emitting diodes (LED, Omnilux reviveTM, PhotoTherapeutics Ltd.)를 사용하였다.

3. 연구 방법

광역동치료는 발톱진균증에 이환된 엄지발톱에만 시행하였다. 다른 발톱이나 주변 진균증에 대한 치료는 임상시험에 영향을 줄 가능성이 있기 때문에 시험 기간 동안에는 시행하지 않았으며, 임상시험 추적관찰 기간이 종료된 후 치료하였다. 우선 두꺼워진 병변 발톱을 글라인더로 갈아내고 20% 유리아 (urea)를 2 mm 두께로 도포

한 후 밀봉한 상태를 4일간 유지하여 이후 도포하는 광감작제가 잘 흡수될 수 있도록 하였다. 4일 후 유리아를 제거한 병변 엄지발톱에 MAL을 2 mm 두께로 도포하고 밀봉한 다음 다시 알루미늄 호일로 덮어 차광하였다. 10시간 후에 도포한 광감작제를 제거하고 흡수되었는지 여부를 Wood등으로 확인하였다. 병변 발톱에 633 ± 6 nm의 LED를 조사강도 (intensity) 80 mW/cm^2 , fluence (dose) 48 J/cm^2 로 병변에서 10 cm 떨어진 위치에서 조사하였다. 시술 후 통증이나 작열감이 있을 경우 얼음찜질을 하였고 이후 48시간 동안 태양광 노출을 피하도록 환자를 교육하였다.

4. 임상적 평가

1) 임상적 관찰 소견

한 명의 평가자가 치료 전, 치료 1, 3, 6, 12개월 후에 환자의 임상사진을 촬영하고 병변의 개선 정도를 전체 발톱 중 침범된 영역의 비율로서 평가하였다.

2) KOH 도말 검사

치료 전과 마지막 치료 12개월 후에 시행하였다.

3) 진균 배양 검사

Sabouraud's dextrose agar 배지를 이용하여 치료

전과 마지막 치료 12개월 후에 시행하였다.

4) 부작용

시술과 관련된 통증, 시술 후 발생 가능한 홍반, 부종, 소양감, 색소 변화 (과색소 침착, 저색소증) 등을 조사하였고, 그 외 환자가 호소한 모든 증상을 기록하였다. 특히 시술 시 발생하는 작열감에 대하여 0 (no pain)부터 10 (unbearable pain)까지 10-cm visual analogue scale (VAS)을 이용하여 통증의 정도를 평가하였다.

5. 통계 분석

발톱진균증이 임상적으로 호전되었는지의 여부가 통계학적으로 의미가 있는지를 검증하기 위하여 paired *t*-test를 시행하였으며, *p*값이 0.05 미만인 경우 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 한편, KOH 도말 검사와 진균 배양 검사 상에서 치료 전, 후에 균의 음전이 의미있게 이루어졌는지를 확인하기 위하여 Wilson의 95% 신뢰한계로 추정해 보았다.

결 과

1. 환자의 임상적 특징 (Table 1)

환자는 총 8명으로 남자가 6명, 여자가 2명이

Table 1. Demographic characteristics and disease history of the subjects

Patient number	Sex/ Age	Onset	Treatment history	Accompanied fungal infection	Concomitant systemic disease and medication
1	M/57	3 years ago	Absent	Tinea pedis	Hypertension (ramipril)
2	M/52	More than 10 years ago	Fluconazole: no response	Absent	Diabetes mellitus (sitagliptin + metformin)
3	M/51	3~4 years ago	Itraconazole: improved but recurred	Absent	Diabetes mellitus (metformin)
4	M/51	Several years ago	Absent	Absent	Absent
5	M/48	7 years ago	Absent	Tinea pedis	Absent
6	M/44	1 year ago	Absent	Absent	Hypercholesterolemia (atorvastatin)
7	F/58	Several years ago	Fluconazole: no response	Absent	Hypertension (amlodipine)
8	F/52	2 years ago	Absent	Absent	Absent

Table 2. The effectiveness of MAL-PDT for treatment of toenail onychomycosis

Patient number	Proportion of involved area*			KOH smear		Fungal culture	
	Baseline	3 months after	12 months after	Baseline	12 months after	Baseline	12 months after
1	100	60	80	Positive	Positive	<i>T. rubrum</i>	<i>T. rubrum</i>
2	60	50	10	Positive	Negative	<i>T. rubrum</i>	No growth
3	100	60	70	Positive	Negative	No growth	<i>Candida</i> species
4	90	70	60	Positive	Negative	No growth	No growth
5	10	10	20	Positive	Negative	No growth	No growth
6	30	50	60	Positive	Positive	No growth	No growth
7	10	10	10	Positive	Negative	No growth	No growth
8	60	50	50	Positive	Negative	<i>T. rubrum</i>	No growth

*(Involved area/total nail area) × 100 (%)

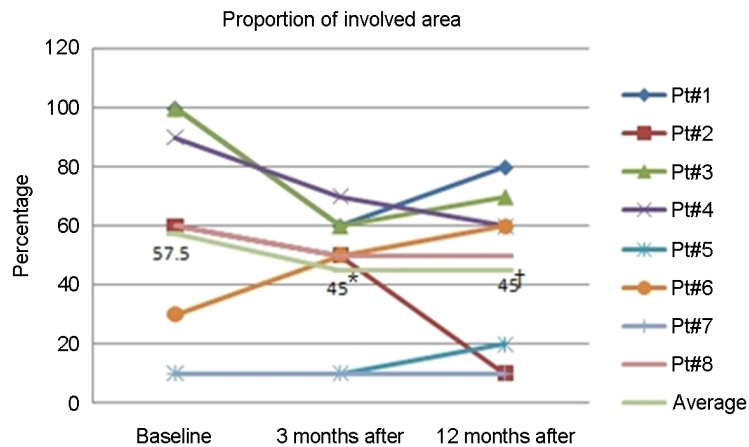


Fig. 1. Change in the degree of involvement by fungal infection.
* p -value=0.1287 (at 3 months after), † p -value=0.2081 (at 12 months after)

었으며, 환자들의 평균 연령은 51.6세 (44~58세)였다. 5명은 한쪽 혹은 양쪽의 엄지발톱만을 침범하였으며 3명은 엄지발톱 이외의 다른 발톱에도 병변이 있었다. 8명 중 2명의 환자는 발가락 지간에 표재성 진균증을 동반하고 있었다. 5명은 당뇨병, 고혈압, 고지혈증의 병발된 전신 질환으로 투약 중인 약물이 있었다. 3명은 이전에 발톱진균증의 치료를 위하여 itraconazole이나 fluconazole을 복용한 과거력이 있었으나 다소의 호전을 보이다가 재발하거나 치료에 반응이 없었다고 하였다. 가장 최근까지 항진균제를 복용한 환자가 약물을 끊은 시기는 18개월 전이었다.

2. 치료 효과 (Table 2)

1) 임상적 개선 (Fig. 1)

광역동치료를 시행한 엄지발톱 진균증의 임상적 침범 정도는, 치료 전 평균 57.5%에서 마지막 치료가 끝난 후 3개월째에 45% ($p=0.1287$), 12개월째에 45% ($p=0.2081$)로 다소 호전되는 양상을 보였으나 이는 통계학적인 의미는 없었다. 개별적인 환자의 경우를 살펴보았을 때, 12개월의 추적관찰 기간 동안 지속적인 호전을 보인 환자는 3명 (37.5%) (Fig. 2)이었으며, 3개월째에 호전되었다가 다시 악화된 소견을 보인 환자가 2명

(25%) (Fig. 3), 악화되거나 임상적 변화가 없는 환자가 3명 (37.5%)이었다.

2) KOH 도말 검사와 균주 동정 결과

KOH 도말 검사는 치료 전 모든 환자가 양성이었으나 치료 12개월 후 2명의 환자가 균사가 관찰되는 양성 소견을 보이고 있었다. 치료 전 진균 배양 검사 시에는 3명 (37.5%)의 환자에서 *Trichophyton rubrum*이 배양되었으며, 치료 12개월 후 2명 (25%)의 환자에서 균이 동정되었는데 이 중 한 명은 *Candida species*가 동정되었다. 이러한 결과는 Wilson의 95% 신뢰한계로 보았을 때, 치료를 시행함으로써 KOH 도말 검사 상에서는 균이 음전되었다고 할 수 있으나 배양 검사

상에서는 음전되었다고 할 수 없었다.

3. 부작용

모든 환자들이 광원 조사 시의 작열감과 일시적인 홍반의 발생을 호소하였으며, 작열감은 VAS score 상 7~9점으로 평가되었다. 모든 환자가 광원 조사를 한 번에 마치지 못하였으며, 시술 중간에 2~3회 휴식이 필요하였다. 그러나 작열감과 통증은 대부분의 환자에서 시술 종료 후 2시간 이내에 없어졌으며, 홍반은 24시간 이내에 소실되었다. 단 한 명의 환자에서만 약 1주일간 지속된 홍반과 수포 발생이 보고되었다. 해당 환자의 피부증상은 환자의 기술로 보고되었고, 의료진에 의하여 관찰되지는 않았으며, 다음 내원 당시에는 광역동치료를 시행한 엄지 발톱 주변의 피부에 과색소 침착만 남아있는 상태로 확인되었다. 그 외 환자에서는 부종, 소양감, 색소 변화 (과색소 침착, 저색소증), 흉터를 포함한 어떠한 지속적인 피부 반응도 보고되지 않았다.

고 찰

본 임상연구에 참여한 환자의 나이는 44세에서 58세 사이로 모두 중장년층에 해당하였다. 이는 40대에서 60대 사이에 손발톱진균증이 가장 호발한다는 기존의 보고^{1,8,9}와 일치하는 결과이기도

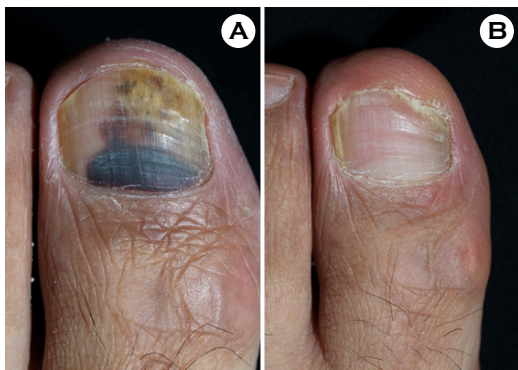


Fig. 2. Clinical photo of patient #2 before treatment (A), and 12 months after the last treatment (B).



Fig. 3. Clinical photo of patient #3 before treatment (A), 3 months (B), and 12 months (C) after the last treatment.

Table 3. Summary of previous reports of topical PDT for treatment of toenail onychomycosis

Author	Sotiriou E ¹⁰	Piraccini BM ¹¹	Watanabe D ¹²	
Number of patients	30	1	2	
Number of treatments	3	3	7	6
Photosensitizer	5-ALA*	MAL [†]	5-ALA	
Light source	Red light (570~670 nm, 40 J/cm ² , 40 mW/cm ²)	LED (630 nm, 37 J/cm ² , 7 min and 24 sec)	Excimer dye laser (630 nm, 100 J/cm ²)	
Treatment interval	14 days	15 days	7 days	
Response	At 18 month, 36.6% clinical and mycological cure	Clinically improved with residual mild traumatic onycholysis and mycologically clear	Clinically improved and mycologically clear	
F/U	18 months	24 months	6 months	3 months

*ALA; 5-aminolevulinic acid, [†]MAL; methyl 5-aminolevulinic acid

하지만, 해당 연령의 환자에서 기존의 기저 질환에 대하여 약물을 복용하고 있는 경우가 많아 항진균제 복용이 금기이거나 복용을 원치 않는 환자를 연구 대상으로 선정한 본 연구의 설정에 의하여 연령대가 집중된 것으로 생각한다. 임상적인 형태는 가장 흔한 아형이며 상대적으로 치료에 잘 반응하는 원위부 조갑하 조갑진균증으로 제한하였다.

본 연구에서 평균적인 임상 양상은 마지막 치료가 끝나고 3개월 후와 12개월 후, 치료 전과 비교하여 다소 호전되는 양상을 보였으나 이는 통계학적으로 의미가 없었다. 개별적인 환자를 살펴보았을 때에도 12개월의 추적관찰 기간 동안 지속적인 호전을 보인 환자는 3명 (37.5%)이었으며, 3개월 째에 호전되었다가 다시 악화된 소견을 보인 환자가 2명 (25%), 악화되거나 임상적 변화가 없는 환자가 3명 (37.5%)이었다. 이러한 결과들은 이전에 발톱진균증에서 광역동치료의 효과를 보고한 다른 논문들에 비하여 만족스럽지 못한 결과를 보여준다 (Table 3). Sotiriou 등¹⁰은 30명의 *Trichophyton rubrum* 감염에 의한 원위부 조갑하 조갑진균증 환자에게 5-ALA와 red light (570~670 nm, 40 J/cm², 40 mW/cm²)를 이용한 광역동치료를 시행한 결과 12개월 후 13명 (43.3%)의 환자가, 18개월 후에는 11명 (36.6%)의 환자가 임상적

및 진균학적 (KOH 도말 검사) "cure"를 보였다고 보고하였다. 저자들은 "cure"의 기준을 임상적으로 완전한 호전을 보이거나 KOH 도말 검사상 진균이 보이지 않으면서 전체 발톱판 (nail plate)의 10% 미만으로 임상 소견이 남은 경우로 정의하였는데, 동일한 "cure"의 기준을 적용하였을 때, 본 연구에서는 단 2명 (25%)의 환자가 12개월 후 "cure"의 기준을 만족하였다. Sotiriou 등¹⁰의 연구에서도 추적관찰 18개월 후에는 2명의 환자가 임상적, 진균학적으로 재발하였으며, 본 연구에서는 3개월 추적관찰 시점에서 임상적 호전을 보였던 환자 5명 중 2명이 12개월 후 임상적으로 악화되는 소견을 보였고, 두 환자 모두 치료 전 배양 검사에서 *Trichophyton rubrum*이 동정되었던 환자로서 한 명은 12개월 후 KOH 도말 검사에서 균사가 재관찰되었고, 다른 한 명은 진균 배양 검사에서 *Candida species*가 동정되었다. 12개월 후 *Candida species*가 동정된 환자는 당뇨가 있는 환자였다. 추적관찰 기간을 현재의 12개월 이상으로 연장할 경우 더 많은 환자가 재발 혹은 악화 소견을 보일 것으로 예측할 수 있다. 이러한 광역동치료의 일시적인 효과는 몇 가지 측면에서 해석할 수 있다. Smijs 등¹³은 *Trichophyton rubrum*을 접종 (inoculation)한 *ex vivo* model에서의 광역동치료 효과를 주사형 전자 현미경 (scanning

electron microscope)으로 관찰한 결과, 불완전한 광역동치료는 진균의 성장을 멈추게 할 뿐, 진균을 사멸하지 못한다고 하였고¹⁴, 이러한 현상은 이후 재발의 원인이 될 수 있음을 시사한다. 만족스러운 광역동치료의 임상 결과를 얻기 위해서는 광감작제가 충분히 선택 조직에 흡수되는 것이 중요한데¹⁵, 광감작제의 흡수, 특히 발톱에서의 투과율은 여러 가지 요인에 의하여 영향을 받는다. 본 연구에서는 광감작제로 MAL을 사용하였는데, MAL은 ALA의 methylation된 형태로서 지용성이 높은 성질이 있어 일반적인 피부에 적용 시 막에 대한 투과도가 더 높아 porphyrin 생성이 증가하는 것으로 생각하고 있다¹⁶. 그러나 손발톱판은 10~30%의 수분을 함유하고 있으며, 매우 소량 (0.1~1%)의 지방 성분을 dorsal and ventral nail layers에 집중적으로 가지고 있다¹⁷. Walters 등^{18,19}은 손발톱판이 지용성의 막이라기 보다는 "concentrated hydrogel"로서 작용한다고 하였다. 즉 수용성인 ALA가 MAL보다 손발톱판에서의 투과율은 더 우수하며 분자량도 작아 (ALA \approx 131 vs. MAL \approx 540) 케라틴 섬유망 사이의 "pore"를 더 쉽게 통과하게 되어^{6,17} ALA를 사용한 다른 연구에 비하여 본 연구가 치료율이 낮은 결과를 보였을 수 있다. 손발톱판이 광과민제의 투과를 어렵게 하므로 이를 물리적으로 분쇄하거나 연마하여 장벽을 최소화하는 것이 치료 효과를 높이는 방법이 될 수도 있겠다. 그 외에도 광감작제가 충분히 흡수되어 protoporphyrin IX이 효과적으로 생합성되기 위해서는 주변 온도와 습도, 병변 주위의 pH와 같은 환경적 요인들도 적절히 조절되어야 한다. *Trichophyton rubrum*에 대하여 Sylsens B를 광과민제로 사용한 광역동치료에서는 모든 진균 성장 단계를 억제하기 위해서는 pH 5.2의 배양 환경이 필요하다고 보고된 문헌이 있었다¹³. 즉, 진균의 성장 단계에 따라서도 광역동치료에 대한 반응은 달라진다^{13,14}. 포자 (spore)가 일반적으로 치료에 불응하는 것은 알려져 있으나 대사가 활발한 균사도 광과민제에 대한 결합 능력이 바뀌어 항산화 방어 작용이 더 뛰어날

수 있고 keratinase 생산이 증가되어 광역동치료에 더 불응할 수 있다⁵. 또한 균사가 분지하거나 구형의 끝을 갖는 구조적인 변화나 차이에 의해서도 광역동치료의 효과는 떨어지게 된다⁵. 유리아의 사용이나 두꺼워진 병변 발톱을 물리적으로 얇게 만드는 처치에 의해서도 진균 감염증을 어느 정도 조절할 수 있으므로^{10,17} 일시적인 호전이 광역동치료에 의한 것이 아닌 물리적인 처치 때문이었을 가능성도 있다.

한편 치료 전 진균 배양 검사 시 배양 양성률은 37.5%로서 배양된 환자는 모두 *Trichophyton rubrum*이 배양되었다. Donnelly 등⁶의 연구에서는 *Candida albicans*가 동일한 100 mM 농도의 ALA를 30분 incubation하였을 때 6시간을 incubation을 한 *Trichophyton interdigitale*보다 더 높은 사균 효과 (94% vs. 79%)를 보였다. 저자들은 *Trichophyton*의 포자가 *Candida* 세포보다 대사율이 느리고 포자 자체가 강하기 때문인 것으로 이유를 설명하였다. 그러나 이 연구는 실험실적 환경에서 이루어진 치료로서 실제 임상 질환에서는 *Trichophyton*의 성장 단계가 활동적인 균사 상태를 보이므로 치료율은 다를 것으로 생각된다. 다만 균주에 따라 치료에 대한 반응이 다르다는 것은 분명하며, 본 연구에서는 진균 배양 양성률이 37.5%로 균주가 배양되지 않은 나머지 환자에서의 원인 진균에 따라 치료 반응률이 다를 가능성도 있겠다.

현재 대부분의 문헌들은 피부사상균증의 가장 흔한 원인인 *Trichophyton rubrum*에 국한하여 광역동치료에 대한 감수성을 연구하고 있으며, 이 균주에 대해서는 몇 가지 광과민제를 이용하여 광역동치료가 효과가 있는 것으로 밝혀지고 있다. 그러나 아직 임상적으로 표준화된 프로토콜을 얻지 못하고 있으며, 엄격하게 조건화된 환경이 없이는 본 연구에서와 같이 일관되지 못하거나 낮은 진균의 사멸 효과를 보이게 된다. 따라서 실제 임상에서 적절한 환자군을 선별하고 이상적인 치료 환경을 만드는 것이 현실적으로는 큰 제약으로 생각된다.

더불어 광원을 조사할 때 발생하는 작열감과 통증은 VAS score 상 7~9점으로 평가되어 모든 환자가 시술 동안 상당한 통증을 느끼는 것으로 나타났다. 실제로 광원 조사시간을 한 번에 채우지 못하고 중간에 2~3회 쉬었다가 지속한 경우가 대부분이었다. 또한 광역동치료는 기존의 경구 항진균제 복용과 국소 항진균제 도포를 병합하는 요법에 비하여 치료 비용이 높아 시술 시 발생하는 통증과 함께 환자의 치료 선호도를 낮추는 요인이 될 것으로 생각한다.

결 론

광역동치료는 비침습적인 국소 치료 방법으로서 전신적인 부작용을 일으킬 가능성이 낮고 경구 항진균제 복용에 대한 금기 사항이 있는 환자에서 선택할 수 있는 대안적인 치료 방법이다. 그러나 치료의 결과가 예측하기 어렵고, 엄격하게 조건화된 환경이 아니라면 일관된 치료 효과를 얻기 어렵기 때문에 일차적으로 권장하는 치료 방법이 되기는 어려울 것으로 생각한다. 또한 원하는 사균 효과를 얻지 못하고 정균 효과에 그치거나 주변에 병발된 진균증을 함께 치료하지 않으면 재발율이 높고, 치료시 발생하는 통증과 높은 치료 비용은 적용 가능한 환자군을 제한하는 요인이 된다.

REFERENCES

1. Lim SW, Suh MK, Ha GY. Clinical features and identification of etiologic agents in onychomycosis. Korean J Dermatol 2004;42:53-60
2. Kumar S, Kimball AB. New antifungal therapies for the treatment of onychomycosis. Expert Opin Investig Drugs 2009;18:727-734
3. Elewski B, Tavakkol A. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality. Ther Clin Risk Manag 2005; 1:299-306
4. Park HS, Jin SP, Cho KH. Topical photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for the treatment of actinic keratosis. Korean J Dermatol 2010;48:837-843
5. Smijs TG, Mulder AA, Pavel S, Onderwater JJ, Koerten HK, Bouwstra JA. Morphological changes of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* after photodynamic treatment: a scanning electron microscopy study. Med Mycol 2008;46:315-325
6. Donnelly RF, McCarron PA, Lightowler JM. Bio-adhesive patch-based delivery of 5-aminolevulinic acid to the nail for photodynamic therapy of onychomycosis. J Control Release 2005;103:381-392
7. Zaia N. Onychomycosis. Arch Dermatol 1972;105: 263-274
8. Han MH, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK, Kim BC. Onychomycosis and *Trichosporon beigelii*. Korean J Dermatol 1999;37:1709-1714
9. Kim JA, Eun HC, Moon SE, Cho KH, Lee HS, Kim BS. Clinical features and classification of nail diseases. Korean J Dermatol 1999;37:1733-1742
10. Sotiriou E, Koussidou-Eremonti T, Chaidemenos G, Apalla Z, Ioannides D. Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: preliminary results of a single-centre open trial. Acta Derm Venereol 2010;90:216-217
11. Piraccini BM, Rech G, Tosti A. Photodynamic therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. J Am Acad Dermatol 2008;59:75-76
12. Watanabe D, Kawamura C, Masudo Y, Akita Y, Tamada Y, Matsumoto Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. Arch Dermatol 2008;144:19-21
13. Smijs TG, Bouwstra JA, Talebi M, Pavel S. Investigation of conditions involved in the susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment. J Antimicrob Chemother 2007; 60:750-759
14. Smijs TG, Bouwstra JA, Schuitmaker HJ, Talebi M, Pavel S. A novel *ex vivo* skin model to study the

- susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment in different growth phases. J Antimicrob Chemother 2007;59:433-440
15. Kamp H, Tietz HJ, Lutz M, Piazena H, Sowyrda P, Lademann J, et al. Antifungal effect of 5-aminolevulinic acid PDT in *Trichophyton rubrum*. Mycoses 2005;48:101-107
 16. Zane C, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P. Photodynamic therapy with methylaminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006;22:254-258
 17. Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. Int J Pharm 2002;236:1-26
 18. Walters KA, Flynn GL. Permeability characteristics of the human nail plate. Int J Cosmet Sci 1983;231-246
 19. Walters KA, Flynn GL, Marvel JR. Physicochemical characterisation of the human nail: permeation pattern for water and the homologous alcohols and differences with respect to the stratum corneum. J Pharm Pharmacol 1983;35:28-33
-