

1,064 nm Long-Pulsed Nd:YAG 레이저를 이용한 손발톱진균증의 치료

건국대학교 의학전문대학원 피부과학교실

이유나 · 이양원 · 최용범 · 안규중[†]

= Abstract =

1,064 nm Long-Pulsed Nd:YAG Laser for the Treatment of Onychomycosis

Yu Na Lee, Yang Won Lee, Yong Beom Choe and Kyu Joong Ahn[†]

Department of Dermatology, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Onychomycosis is the most common disease of the nails. The traditional treatment of onychomycosis requires long term medication of antifungal agent that is associated with drug interaction, so many patients had been limited its use.

Objective: The aim of this study was to evaluate the treatment of onychomycosis with 1,064 nm long-pulsed Nd:YAG laser.

Methods: Between April 2012 and March 2013, we selected 18 nails (14 toenails, 4 fingernails) and treat over three to eight sessions every 4 weeks.

Results: For all 10 patients with 18 affected nails, 88.9% mycological (culture) clearance was observed after sixth sessions. At their final follow-up visit, 9 of 18 nails had more than 50% efficacy and the others had 30~50% clinical improvement. The overall average improvement rate was 55.5%.

Conclusion: The results demonstrates that a 1,064 nm long-pulsed Nd:YAG laser may represent a safe and viable option for the treatment of onychomycosis. The optimal regimen for each patient needs to be determined. [Korean J Med Mycol 2013; 18(2): 48-55]

Key Words: 1,064 nm long-pulsed Nd:YAG laser, Onychomycosis

서 론

손발톱진균증 (onychomycosis)은 nail bed, plate에 반복되는 진균 감염 질환으로, 전 세계 인구 중 2~8%, 피부 진균 감염의 1/3, 모든 손발톱 질

환의 50%를 차지할 정도로 흔한 질환이다¹⁻³. 손발바닥에 흔히 발생하는 표재성 진균증에 비하여 손발톱진균증은 경구제 치료를 요하는 경우가 대부분이며, 치료 기간이 길고 치료 실패율과 완치 후 재발율 또한 높다. 손발톱진균증 치료에 사용되는 경구용 항진균제는 대체로 효과적이며 안전

접수일: 2013년 6월 13일, 수정일: 2013년 7월 4일, 최종승인일: 2013년 7월 5일

[†]교신저자: 안규중, 143-914 서울시 광진구 화양동 4-12, 건국대학교병원 피부과

Tel: +82-2-2030-5181, Fax: +82-2-2030-5179, e-mail: kjahn@kuh.ac.kr

*본 논문은 대한의진균학회 2011년 연구비의 지원으로 이루어졌음.

Copyright©2013 by The Korean Society for Medical Mycology (pISSN:1226-4709). All right reserved.

©This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. <http://www.ksmm.org>

하지만 각 약제들마다의 독특한 투약 방법과 투약 기간에 따른 환자 순응도에 따라서 각기 다른 치료 성공률을 보이며, 약물 상호작용 때문에 동반 질환이 있는 경우 그 사용에 제한이 있다. 손발톱진균증의 호발 연령층이 50대 이상의 장년층임을 고려할 때⁴, 다른 피부 질환이나 고혈압, 당뇨, 심장 질환 등 소위 성인병과 동반되어 있는 경우가 많다. 따라서 이러한 환자들은 다양한 약물을 동시에 사용할 수 밖에 없는 경우가 많을 것으로 생각되나 아직 이러한 경구용 항진균제 치료를 대체할만한 효과적인 손발톱진균증 치료에 대한 연구는 부족한 실정이다.

이에 대한 해결책으로 레이저 치료나 광역학 요법, 이온영동법, 초음파 등 다양한 장비를 이용한 치료 방법이 등장했고, 그 중 *in vitro*와 *in vivo* 모두 연구가 활발한 분야가 바로 레이저 분야이다⁵. 그러나 아직 치료 parameter를 비롯하여, 치료 성공률, 환자군 등에 대한 문헌이 부족하며, 국내 연구는 아직 시작 단계에 불과하다. 따라서 저자는 손발톱진균증을 진단 받은 환자를 대상으로 레이저 치료를 한 후, 치료 횟수에 따른 임상적 개선 정도와 확진 검사를 통한 완치율에 대해 조사하였다. 동시에 환자에게서 얻은 진균을 배양한 *in vitro* 실험도 함께 진행하여, 레이저에 대한 진균의 살균력을 객관적으로 평가해보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2012. 4. 1부터 2013. 3. 1까지 본원 피부과에 내원하여 임상적으로 손발톱진균증이 의심되고, 병변부 인설의 KOH 도말 검사 및 배양 검사에서 양성 소견을 보여 피부사상균 감염으로 확진된 환자 중 경구 항진균제 치료를 원하지 않는 10명의 환자, 총 18개 손발톱을 대상으로 하였다. 총 10명의 환자 중 남자가 5명, 여자가 5명이었다. 나이는 26세에서 75세까지였고, 평균연령이 50.1세였다. 임신·수유부, 광선과민증 진단을 받은

환자, 비후성 반흔 또는 켈로이드성 반흔의 과거력이 있거나 최근 6개월 내 경구용 항진균제를 복용하거나 국소 항진균제를 사용한 기왕력이 있는 환자는 연구에서 제외하였다. 본 임상 연구는 임상시험심사위원회 (institutional review board)의 승인을 받고 심의 규정에 따라 연구를 수행하였다. 참여하는 모든 대상 환자들은 만 18세 이상으로 한정하였고, 임상 연구에 대한 모든 과정을 듣고 동의하였으며, 연구를 시행하는 동안 손발톱진균증을 포함한 모든 진균증에 대한 다른 추가적인 치료를 시행하지 않았다.

2. 치료 기기와 연구 방법

치료에 사용한 레이저는 1,064 nm long pulsed Nd:YAG laser (The ClearSense[®], Sciton, California, USA)로, power 5.4 watts, 0.3 msec width, 5 J/cm² fluence, 3.5 Hz pulse rate로 조사하였으며, 쿨링 스프레이 사용이나 시술 전 마취는 하지 않았다. 환자의 병변이 있는 손톱이나 발톱의 크기에 따라 균일하게 100~200회 조사하였으며, 4주 간격으로 병원에 내원하여 총 3~8회 반복하여 레이저 치료를 받았다. 시술의 일관성을 위해 1명의 동일한 치료자가 레이저 시술을 진행하였다.

레이저의 항진균력 실험을 위해 동일 strain의 *Trichophyton(T.) rubrum*을 마이코젤 (Mycogel[®] agar) 평판 배지에 접종하여 25°C에서 14일 간 배양한 결과, 백색 솜털 모양의 균 집락을 볼 수 있었고, 배지 뒷면은 붉은색을 나타냈다. 새로운 마이코젤 배지에 앞서 배양한 *T. rubrum*을 6군데로 나누어 접종한 후, 역시 25°C에서 3일 간 배양하였다. 손발톱진균증 치료와 같은 parameter로 6군데로 나뉜 colony에 매일 각각 200회, 400회, 600회, 800회, 1,000회 조사하였고, 나머지 한군데는 대조군으로 정하였다 (Fig. 1A).

3. 치료 효과의 평가

치료 효과의 평가를 위해 매 방문 시마다 임상 사진을 촬영하고 KOH 도말 검사 및 배양 검사를 시행하였다. KOH 도말 검사와 배양 검사가

모두 양성인 환자를 대상으로 하였으며, 두 검사 모두 위음성률이 높은 점을 고려하여, 초기 3번의 치료 중 1번 이상 양성반응이 나왔을 경우 손발톱진균증으로 진단했다. 치료 반응률은 임상사진에서 손발톱병변의 레이저 치료 전 면적과 치료 후 면적의 차이를 구한 후 치료 전 면적과 비율을 백분위로 나타내었다. 일관성 있는 평가를 위해, 치료 면적을 비교하는 작업 역시 1명의 동일한 피부과 의사가 시행하였다.

레이저 항진균력을 알아보기 위해 *T. rubrum* 을 배양한 평판 배지는 매일 각각 정해진 횟수의 레이저를 조사한 후 사진 촬영하였다 (Fig. 1B).

결 과

1. 환자의 임상적 특징

레이저 치료를 받은 총 18개의 손톱과 발톱 중 손톱은 4개, 나머지 14개는 발톱이었다 (Table 1).

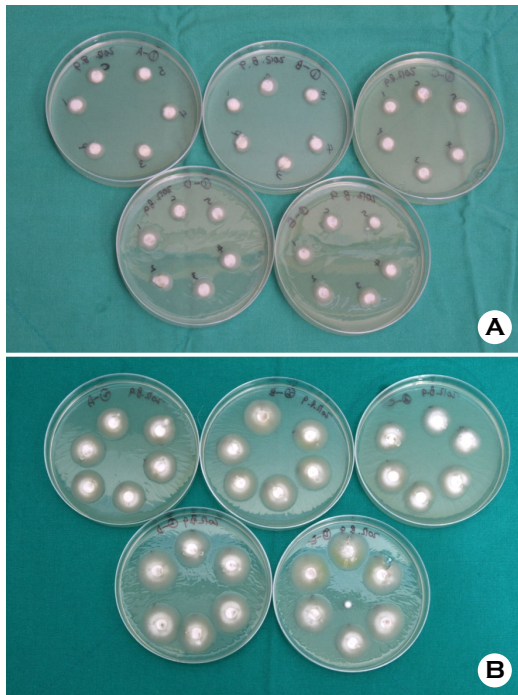


Fig. 1. Petri dish with *T. rubrum* before (A) and 3 days (B) after long-pulsed Nd:YAG laser treatment.

레이저 치료의 종료는 임상적 증상이 호전되고 KOH 도말 검사와 배지 검사상 진균이 음전되었거나, 환자가 더 이상의 치료를 원하지 않을 때 피부과 의사의 판단 아래 이루어졌으며, 평균 치료 횟수는 5.7회였다. 형태학적으로 17개 (94.4%)는 DLSO (distal and lateral subungual onychomycosis) 타입이었으며 (Fig 3, 4), 나머지 1개 (5.6%)는 DLSO와 WSO가 섞여 있는 타입이

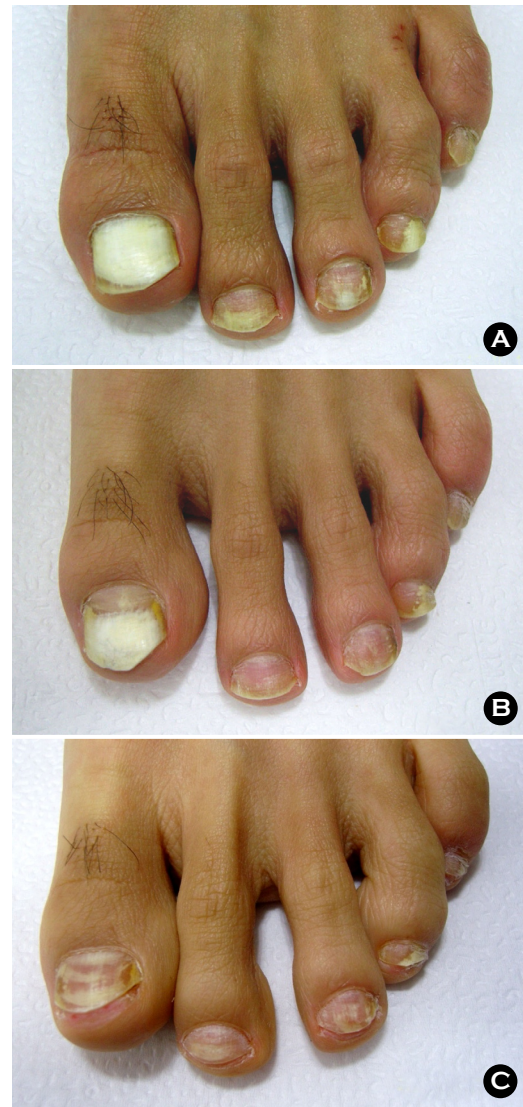


Fig. 2. Photographs obtained before (A) and after first (B), second treatment (C) of nail 14.

었다 (Table 1, Fig. 2A). 치료 전과 레이저 조사 3회까지 진균 평판 배지에 시행한 배양 검사에서 모두 1회 이상 *T. rubrum*이 배양되었다.

2. 치료 효과의 평가와 *in vitro* 실험 결과

레이저 치료 후 KOH 도말 검사와 배양 검사

Table 1. Type of onychomycosis and location of laser treatment of 18 nails

| Type of onychomycosis | N. of toenails (n=18) | |
|-----------------------|-----------------------|----|
| DLSO | 17 | |
| DLSO + WSO | 1 | |
| Location | | |
| Toe nails | 1st | 10 |
| | 2nd | 1 |
| | 3rd | 3 |
| Finger nails | 1st | 3 |
| | 2nd | 1 |

결과는 Table 2의 자료와 같다. 6회까지의 치료 과정 중에 18개의 손발톱 중 16개인 88.9%가 KOH 도말 검사 결과 음성 전환을 나타내었다. 치료 전과 레이저 치료를 마친 후 병변의 면적을 비교해 본 결과, 총 18개의 손발톱이 모두 호전되었으며, 평균적인 호전률은 약 55.5%였다. 50% 이상의 호전을 보인 손발톱이 9개, 30~50%의 호전을 보인 손발톱이 9개로, 모두 30% 이상 호전되었다 (Fig. 5). 치료 후 손발톱에서 두께와 색조의 변화, 부스러지는 현상이 호전되는 것을 볼 수 있었다 (Fig. 2-4).

레이저를 조사한 *T. rubrum* 배양 배지는 1주일 간 레이저 조사 횟수와 관계 없이 균락의 크기가 큰 차이 없이 증가하였다 (Fig. 1B).

3. 부작용

Long-pulsed Nd:YAG 레이저는 조사 시간이 길고, 본 연구에서 제한된 구역에 수백 회에 걸쳐 레이저를 조사했기 때문에 화상을 유의해야 한다.

Table 2. Among the 18 nails, 16 nails (88.9%) showed positive to negative conversions in fungus culture by the 6th treatment

| | Before Tx. (n=18) | After 1 st Tx. (n=18) | After 2 nd Tx. (n=18) | After 3 rd Tx. (n=18) | After 4 th Tx. (n=17) | After 5 th Tx. (n=15) | After 6 th Tx. (n=8) | After 7 th Tx. (n=6) | After 8 th Tx. (n=2) |
|------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| KOH (+) rate | 72.2% | 55.6% | 44.4% | 66.7% | 47.1% | 46.7% | 62.5% | 50.0% | 50.0% |
| Culture (+) rate | 44.4% | 27.7% | 22.2% | 16.7% | 23.5% | 40% | 0% | 0% | 0% |



Fig. 3. Photographs obtained before (A) and after third (B), fifth treatment (C) of nail 2.



Fig. 4. Photographs obtained before (A) and after first treatment (B) of nail 5.

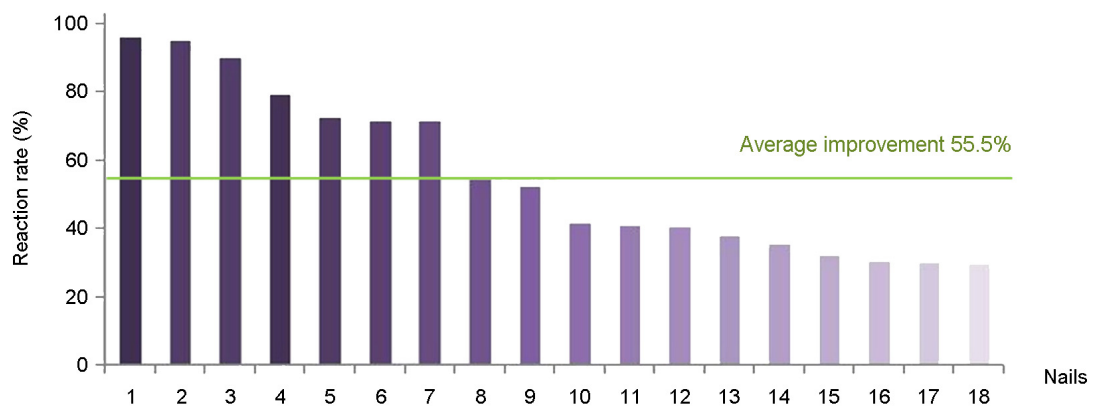


Fig. 5. Improved rate of 18 nails. At their final follow-up visit, 9 of 18 nails had more than 50% efficacy and the others had 30~50% clinical improvement.

본 실험에 사용한 1,064 nm long pulse Nd:YAG laser (The ClearSense®, Sciton, California, USA)는 핸드피스에 온도 감지 장치가 내장되어 있기 때문에 특별한 cooling system 없이도 고통이나 화상을 호소한 환자는 한 명도 없었다.

고 찰

손발톱진균증은 손발톱 질환의 가장 흔한 원인

으로, 70세까지 약 48%가 한 번 이상 이환된 적이 있다는 보고가 있을 정도이다⁶. 또한 평균 유병률이 7년 11개월이라는 연구 결과⁷는, 손발톱진균증이 치료 없이 저절로 낫는 경우가 드물고, 재감염이 잦으며, 경구 항진균제를 쓸 경우 치료 기간이 길어 환자의 순응도가 떨어지거나, 약물 상호작용으로 인해 제대로 약을 복용하지 못하는 경우가 많다는 것을 보여준다. 2000년대 이전에는 손발톱진균증이 손발톱 질환의 약 20%를 차

지한다고 보고되었으나, 최근 생활 양식의 변화와 노인 인구증가, 면역 질환, 당뇨 등 전신 질환의 증가로 약 50%까지 점유하고 있다⁸.

손발톱진균증 진단을 위해 가장 널리 쓰이고 있는 KOH 도말 검사와 배양 검사를 통해 확진을 하고, 치료 후 1개월 간격을 두고 치료 효과를 판정하였다. 각 검사의 민감도는 KOH 도말 검사가 80%, 배양 검사가 59%로 높지 않기 때문에^{9,10} 한 가지 검사에서 음성이 나왔다고 해서 손발톱진균증이 아니라는 진단을 할 수 없다. 따라서 두 검사를 함께 시행하고, 반복적으로 시행함으로써 양성률을 높일 수 있다. 본 연구에서는 4주 간격으로 환자가 내원할 때 마다 KOH 도말 검사와 배양 검사를 반복하여 시행했으며, 초기 3회의 검사 중 두 검사 모두 양성으로 나온 손발톱만을 연구대상으로 선정하였다. 레이저 치료 후 배양 검사 음전률은 6회 치료 과정 중 88.9%이며 KOH 도말 검사는 치료 후에도 양성인 비율이 큰 차이 없이 높았다. 이 차이는 레이저 치료로 균주가 손상을 받아 번식 능력을 잃고, 손발톱이 호전되는 결과를 보였지만, 손상되거나 죽어버린 균주 자체는 남아있기 때문에 KOH 도말 검사에서 균주가 관찰된 것이라고 생각된다. 또한 증상이 호전되거나 치료를 더 이상 원하지 않는 환자에 대해서는 진균학적 검사 결과와 검사자의 판단을 종합하여 레이저 치료를 중단하였기 때문에, 레이저 치료 횟수를 거듭하는 동안 총 환자의 수가 점점 줄어든 것 또한 KOH 도말 검사 양성률을 높이는 원인이 되었다 (Table 2).

레이저 치료 결과를 알아보기 위해 치료 전·후 면적을 비교하였으며, 그 결과 18개의 손발톱 모두가 30% 이상 호전되었으며, 50% 이상 호전을 보인 손발톱이 9개로, 평균 55.5%의 호전률을 보였다 (Fig. 5). 호전된 정도와 레이저 조사 횟수 간에는 상관관계가 없었다. 또한 레이저 조사 부위와 치료 반응률도 유의성이 없는 것으로 나타났다.

레이저의 항진균력 실험을 위해 *T. rubrum*을 평판 배지에 배양하여 매일 정해진 횟수의 레이

저를 조사하며 1주일 간 관찰한 *in vitro* 실험 결과, 레이저를 조사하지 않은 대조군과 마찬가지로 모든 균주가 잘 자랐다 (Fig. 1B). 방법은 다르지만 Manevitch 등의 *in vitro* 실험에 의하면¹¹ 레이저 조사 후 배양 검사와 전자 현미경 (scanning electron microscopy, SEM) 관찰 결과 곰팡이가 완전히 제거되었다고 한다. 그 외 Kozarev 등¹²의 실험에서도, 레이저 조사 후 3일 후에는 배지의 colony size가 눈에 띄게 줄어들었다. 저자는 본 *in vitro* 실험이 전에 다양한 parameter를 적용한 다수의 예비 실험을 하였으며, 단 한 건도 colony의 크기가 줄어든 경우가 없었다.

Long-pulsed Nd:YAG 레이저가 손발톱진균증을 치료하는 기전에 대해서는 아직 확실히 밝혀진 것은 없지만, 레이저의 광열용해작용 (photothermal effect)으로 인해 손발톱판과 nail bed의 온도가 올라가고, 이것이 곧 살균작용을 한다는 가설이 가장 일반적이다¹³. 그 외 발색단이 흑갈색인 Nd:YAG 레이저가 진균의 세포벽에 있는 멜라닌에 흡수되고, 진균을 제거하는 T-cell 메커니즘에 저항성이 있는 멜라닌화된 진균들은 광열용해작용에 의해 제거된다는 가설도 있다¹².

이 연구의 제한점으로는 첫째, 4주 간격으로 100~200회, power 5.4 watts, 0.3 msec width, 5 J/cm² fluence, 3.5 Hz pulse rate으로 치료한 본 연구의 parameter 이외의 더 이상적인 치료 방법이 존재할 수 있다는 것이다. 본 연구와는 달리 Gupta 등¹⁴은 162명의 손발톱진균증 환자를 대상으로 1주 간격으로 4회 치료 후 배양 검사 음전률이 100%, 발톱의 93.5%가 깨끗한 발톱이 되었다고 보고하였다. 저자 역시 프로토콜을 변경하여 1주 간격으로 레이저 치료 중이며, 차후 결과를 보고할 예정이다. 둘째, 레이저 치료를 하기 전에 발톱에 전 처치를 하지 않았다는 점이다. Nail lacquer 형태의 항진균제를 사용하기 전 발톱을 연마하여 두께를 줄였더니 항진균 효과가 더 좋았다는 보고가 있다¹⁵. Long-pulse Nd:YAG의 항진균력은 nail bed와 matrix에 전달되는 열에너지라고 생각되기 때문에, 손발톱의 두께가 열에너지

전달에 영향을 미칠 것이다. 과각화된 손발톱의 두께를 일정하게 연마한 후 실험을 진행했다면, 다른 결과가 나왔을 것이라고 생각된다. 마지막으로, 전신적인 항진균제 치료로 손발톱진균증을 치료하였을 때는, 대부분의 손발톱진균증의 원인이 되는 발백선이 함께 치료가 된다. 그러나 레이저로 손발톱을 치료하였을 때에는 발은 치료가 이루어지지 않은 상태이므로, 레이저 치료와 함께 국소 항진균제를 사용한다면 재감염방지에 도움이 될 것이라고 생각한다.

현재 손발톱진균증의 표준은 약물 치료이며, 상대적으로 치료 기간이 길어 순응도가 떨어지고 약물 상호작용으로 인해 그나마 복용을 하지 못하는 경우가 있다. 게다가 항진균 약물이 장기 손상을 유발한다는 대중의 인식이 환자가 약물을 복용하는 것을 더욱 망설이게 만든다. 손발톱진균증의 레이저 치료는 항진균제 복용을 대체하기 위해 연구 중인 여러 가지 방법 중 가장 대중화될 가능성이 높으며, 큰 부작용 없이 약물 치료의 문제점을 해결해줄 수 있을 것이라 예상된다. 마지막으로, 전신적인 항진균제 치료로 손발톱진균증을 치료하였을 때는, 대부분의 손발톱진균증의 원인이 되는 발백선이 함께 치료가 된다. 그러나 레이저로 손발톱을 치료하였을 때에는 발은 치료가 이루어지지 않은 상태이므로, 레이저 치료와 함께 국소 항진균제를 사용한다면 재감염방지에 도움이 될 것이라고 생각한다.

REFERENCES

- Schlefman BS. Onychomycosis: A compendium of facts and a clinical experience. *J Foot Ankle Surg* 1999;38:290-302
- Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerbell R, et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: The frequency of onychomycosis, fungal distribution and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:641-648
- Zaias N, Glick B, Rebell G. Diagnosing and treating onychomycosis. *J Fam Pract* 1996;42:513-518.
- Hwang SM, Kim DM, Suh MK, Kwon KS, Kim KH, Ro BI, et al. Epidemiologic Survey of Onychomycosis in Koreans: Multicenter Study. *Korean J Med Mycol* 2011;14:35-43
- Altshuler GB, Anderson RR, Manstein D, Zenzie HH, Smirnov MZ. Extended theory of selective photothermolysis. *Lasers Surg Med* 2001;29:416-432
- Park JK, Kwon KS, Yu HJ. A Clinical Study of Onychomycosis. *Korean J Med Mycol* 2005;10:46-54
- Hur Jae, Yu HJ, Ahn KJ, Choi JH, Moon KC. Preferred Oral Antifungal Treatment in Toenail Onychomycosis Patients. *Korean J Med Mycol* 2009; 14:79-87
- Thomas J, Jacobson GA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, Sharpe C. Toe nail onychomycosis: an important global disease burden. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:497-519
- Kwon KS, Yim CS, Jang HS, Oh CK, Chung TA. A Comparative Study for Diagnosing Onychomycosis Using KOH Smear, Fungal Culture, KONCPA and Fungi-Fluor(R) Stain. *Korean J Med Mycol* 1998;3: 125-131
- Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:193-197
- Manevitch Z, Lev D, Hochberg M, Palhan M, Lewis A, Enk CD. Direct antifungal effect of femtosecond laser on *Trichophyton rubrum* onychomycosis. *Photochemistry and Photobiology* 2010;86:476-479
- Kozarev J, Vizintin Z. Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis. *J LAHA* 2010;1:1-8.
- Levy G. Cleaning and shaping the root canal with a Nd:YAG laser beam: a comparative study. *J Endodon* 1992;18:123-127

14. Gupta AK, Simpson FC. Medical devices for the treatment of onychomycosis. *Dermatologic Therapy* 2012; 25:574-581
 15. Kim YJ, Kim BJ, Kim MN. The efficacy of electric nail grinding with nail lacquer in the treatment of onychomycosis. *Korean J Dermatol* 2008;46:77-82
-