

Aspergillus sydowii 감염에 의한 발톱진균증 1예

동국대학교 의과대학 피부과학교실¹, 진단검사의학교실²,
영남대학교 의과대학 피부과학교실³

송유범¹ · 송준규¹ · 서무규^{1†} · 하경임² · 최진화³

= Abstract =

A Case of Toenail Onychomycosis Due to *Aspergillus sydowii* Infection

You Bum Song¹, Jun Gyu Song¹, Moo Kyu Suh^{1†}, Gyoung Yim Ha² and Jin Hwa Choi³

Departments of Dermatology¹, Laboratory Medicine², College of Medicine,
Dongguk University, Gyeongju, Korea

Department of Dermatology, College of Medicine, Yeungnam University³, Daegu, Korea

Onychomycosis is caused by dermatophytes usually, but some species of nondermatophytic molds and yeasts are also associated with invasion of nails. *Aspergillus sydowii* is a nondermatophytic mold which is opportunistic filamentous fungus in all environments. We report a case of onychomycosis caused by *A. sydowii* in a 65-year-old male. The patient showed yellowish discoloration with hyperkeratotic change on the distal and lateral portion of both great toenails. Direct microscopic examination of scraping on the potassium hydroxide preparation revealed dichotomous septate hyphae and repeated cultures on Sabouraud dextrose agar showed the same blue green velvety colonies. Biseriate phialides that cover entire vesicle with conidial structure resembling *Penicillium* were shown in the slide culture. The DNA sequence of internal transcribed spacer (ITS) region of clinical sample was 99% match to that of *A. sydowii* strain XWSFJJ1 (GenBank accession number FJ461692). We confirmed *A. sydowii* by KOH mount, colony, light microscopic morphology and DNA sequence analysis. The patient was treated with 250 mg oral terbinafine daily and topical 5% amorolfine nail lacquer for 3 months.

[Korean J Med Mycol 2015; 20(1): 6-12]

Key Words: *Aspergillus sydowii*, Toenail onychomycosis

서 론

손발톱진균증은 손발톱의 진균성 감염증으로

그 원인균은 피부사상균 (dermatophytes)이 대부분이지만 비피부사상균성 사상균 (nondermatophytic mold)이나 효모균 (yeasts)에 의해 유발되기도 한다. 손발톱진균증을 야기하는 비피부사상균성 사

Received: December 11, 2014, Revised: December 29, 2014, Accepted: March 31, 2015

†Corresponding author: Moo Kyu Suh, Department of Dermatology, College of Medicine, Dongguk University, 87 Dongdaero, Gyeongju, Kyungbuk, 780-350, Korea.

Tel: +82-10-3805-9223, Fax: +82-54-770-8378, e-mail: smg@dongguk.ac.kr

Copyright©2015 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>



Fig. 1. Yellowish discoloration with hyperkeratotic change on the distal and lateral portion of right great toenail.

상균으로 *Aspergillus* 균종, *Scopulariopsis* 균종, *Fusarium* 균종, *Acremonium* 균종 등이 있다¹. 이러한 균들은 오염균이나 기회감염균으로 간주되어 쉽게 간과되어 왔지만 최근의 면역기능의 저하를 가져오는 많은 질환 및 환경적 변화와 더불어 중요성이 증가되고 있다. 최근 비피부사상균성 사상균에 의한 손발톱진균증의 유병율은 점점 증가되고 있으며 이것은 이런 균들을 잠재적으로 원인균으로 보는 인식의 증가와 진단적 기술의 발달과 관련이 있다고 알려져 있다². 손발톱진균증 중 *Aspergillus* 균종에 의한 손발톱진균증은 국외에서 보고자에 따라 2.6~6.1%로 다양하게 보고되고 있다³⁻⁶. 국내 피부과 문헌상 *A. sydowii*에 의한 손발톱진균증은 1968년 Suh 등⁷이 처음 보고한 이후 2001년 Suh 등⁸이 1예를 추가하여 현재까지 총 2예 보고밖에 없어 드물지만, 손발톱진균증에서 *A. sydowii*가 분리되었을 때 오염균으로 간과해서는 안될 것으로 생각된다.

이에 저자들은 65세 남자 손발톱진균증 환자에

서 임상, 진균배양, 광학 현미경 소견 및 분자생물학적 분석으로 *A. sydowii*에 의한 발톱 손발톱진균증으로 진단하고 드문 증례로 생각되어 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 김 OO, 65세, 남자

주 소: 양측 발의 소양감을 동반한 인설성 홍반성 반과 양측 모든 발톱의 황색 변색

현병력: 양극성 장애로 본원 정신과에 입원 중이었으며 약 10년 전부터 발톱의 황색 변색이 있었고, 양측 첫 번째 발톱의 원위의측부에서는 비후된 소견을 보여 의뢰되었다.

과거력: 특이 사항 없음

가족력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 피부 소견 외 특이 사항 없음

피부 소견: 양측 발에 인설성 홍반성 반과 양측 모든 발톱의 황색 변색이 보이고 양측 첫 번째 발톱의 원위부는 비후된 소견을 보였다 (Fig. 1).

검사실 소견: 일반혈액 및 말초혈액도말검사, 대소변검사, 매독혈청검사, 간기능 및 신기능 검사, 간염 항원 항체 검사, HIV검사, 흉부 X-선 검사, 심전도는 모두 정상범위내지 음성을 보였다.

진균학적 소견: 병변부 손발톱의 potassium hydroxide (KOH) 검사상 두 갈래로 갈라진 분절균사를 관찰할 수 있었으며, Sabouraud dextrose agar (SDA)에 접종하여 25℃에서 1주간 배양한 결과 4개의 동일한 청녹색의 균집락이 관찰되었고, 각 집락의 경계부는 흰색을 띄었다. 배지의 뒷면은 노란색의 착색이 보였고, 평판배지에 계대배양 하였을 때도 동일한 소견을 보였다 (Fig. 2A, B, C). 이 집락을 슬라이드 배양표본을 만들어 Lactophenol cotton blue로 염색하여 현미경 관찰상 유리질의 격막 균사 (hyaline septate hyphae)를 보이며, 구상의 정낭 (vesicle)과 방사상 2단 경자 (biserialated phialides)의 끝에 분생포자가 전구상을 덮고 있으며, *Penicillium* 균종을 닮은 분생포자를 관찰할 수 있었다 (Fig. 3).

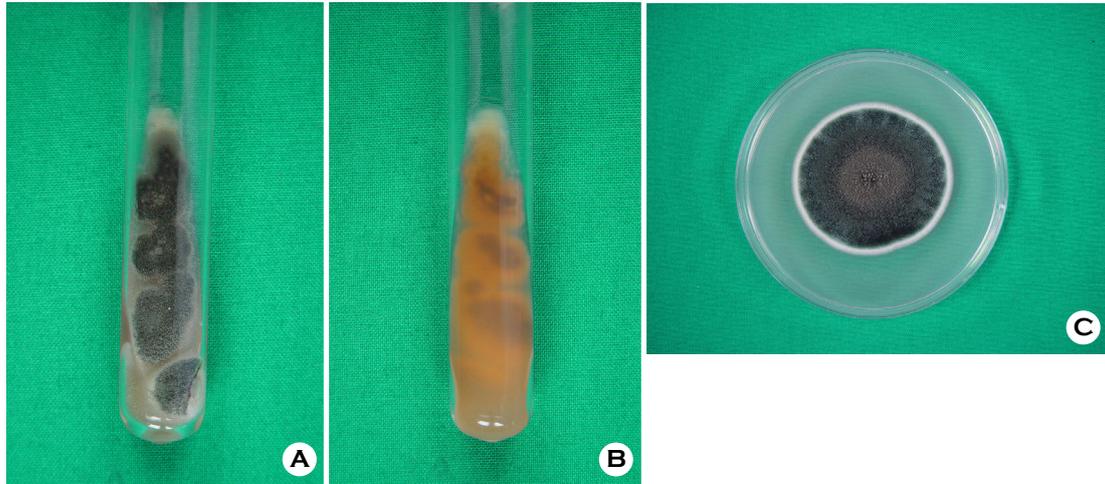


Fig. 2. (A) Multiple, blue green colonies with velvety surface on Sabouraud's dextrose agar slants for 10 days at 25°C. (B) The reverse of colony is yellow. (C) Blue green colony with velvety surface on Sabouraud's dextrose agar plate for 2 weeks at 25°C.

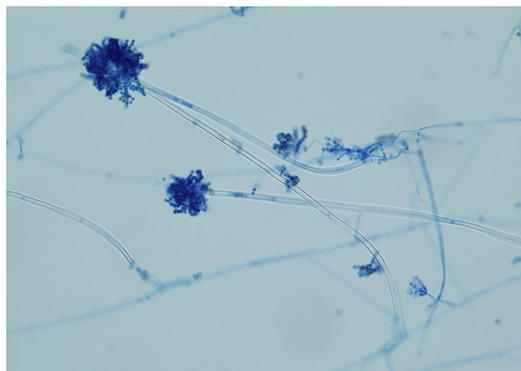


Fig. 3. Biserial phialides that cover entire vesicle with conical structure resembling *Penicillium* were shown in the slide culture of *A. sydowii* (Lactophenol-cotton blue stain, ×400).

분자생물학적 분석: 환자의 배양된 균집락으로부터 DNA를 분리하여 internal transcribed spacer (ITS) 부위의 염기서열을 얻은 후 Blast를 이용하여 GenBank에 있는 *A. sydowii* strain XWSEJJ1 (GenBank accession number FJ461692)의 ITS 부위의 염기서열과 비교한 결과 99% 일치하였다 (Fig. 4). 이상의 KOH 소견, 진균배양, 광학 현미경 소

견, 그리고 ITS 부위의 염기서열 분석으로 *A. sydowii*로 동정하였다.

치료 및 경과: 3개월간 terbinafine 1일 250 mg 경구 투여와 5% amorolfine nail lacquer의 도포로 치료하였다.

고 찰

손발톱진균증은 피부사상균, 비피부사상균성 사상균, 그리고 효모균 등에 의해 유발되는 손발톱의 진균성 감염증으로 전체 손발톱질환의 약 20%를 차지하는 흔한 감염증이다¹. 피부사상균을 제외한 비피부사상균성 사상균에 의한 손발톱진균증은 손발톱진균증의 1.5~17.6%를 차지하며, *Aspergillus* 균종, *Scopulariopsis* 균종, *Fusarium* 균종, *Acremonium* 균종 등이 원인이 될 수 있다^{5,9-12}.

Aspergillus 균종은 공기 토양 등 인류의 주거 공간에 전 세계적으로 분포하는 진균으로 지금까지 약 900여종이 발견되었다¹³. *Aspergillus* 균종에 의한 손발톱진균증은 아마도 *Aspergillus* 균종이 피부사상균과는 달리 각질친화적 (keratonophilic) 이지 않기 때문에 족부 외상이나 또는 다양한 이

```

Query 1  ATCATTACTGAGTGC GGGCTGCCTCCGGGGCCCAACCTCCCACCGTGAATACCTAACA 60
          |||
Sbjct 48  ATCATTACTGAGTGC GGGCTGCCTCCGGGGCCCAACCTCCCACCGTGAATACCTAACA 107
Query 61  CTGTTGCTTCGGCGGGGAACCCCTCGGGGCGAGCCGCCGGGACTACTGAACTTCATG 120
          |||
Sbjct 108  CTGTTGCTTCGGCGGGGAACCCCTCGGGGCGAGCCGCCGGGACTACTGAACTTCATG 167
Query 121  CCTGAGAGTGATGCAGTCTGAGTCTGAATATAAAATCAGTCAAACCTTCAACAATGGAT 180
          |||
Sbjct 168  CCTGAGAGTGATGCAGTCTGAGTCTGAATATAAAATCAGTCAAACCTTCAACAATGGAT 227
Query 181  CTCTTGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAACTGCGATAAGTAATGTGAATTGCAG 240
          |||
Sbjct 228  CTCTTGTTCCGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAACTGCGATAAGTAATGTGAATTGCAG 287
Query 241  AATTCAGTGAATCATCGAGTCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCATTCCGGGGGCA 300
          |||
Sbjct 288  AATTCAGTGAATCATCGAGTCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGGCATTCCGGGGGCA 347
Query 301  TGCTGTCCGAGCGTCATTGCTGCCATCAAGCCGGCTTGTGTGTTGGGTCGTCCG 360
          |||
Sbjct 348  TGCTGTCCGAGCGTCATTGCTGCCATCAAGCCGGCTTGTGTGTTGGGTCGTCCG 407
Query 361  ccccccGGGGGACGGGCCGAAAGGCAGCGGGCCACCGTGTCCGGTCTCGAGCGTATGG 420
          |||
Sbjct 408  CCCCCGGGGACGGGCCGAAAGGCAGCGGGCCACCGTGTCCGGTCTCGAGCGTATGG 467
Query 421  GGCTTTGTCACCCGCTCGACTAGGGCCGGCCGGGCGCCAGCCGACGTCTCCAACCATTTT 480
          |||
Sbjct 468  GGCTTTGTCACCCGCTCGACTAGGGCCGGCCGGGCGCCAGCCGACGTCTCCAACCATTTT 527
Query 481  CCTTCAGTTGACC 493
          |||
Sbjct 528  TCTTCAGTTGACC 541
    
```

Fig. 4. Alignment of ITS sequences of the sample from patient. The sequences of ITS of clinical samples were 99% match to that of *A. sydowii* strain XWSFJJ1 (GenBank accession number FJ461692).

전의 선행질환 후 이차적인 감염에 의해서 초래
 되지만¹⁴, 몇몇 연구들은 손발톱진균증의 1차 원
 인균으로 *Aspergillus* 균종을 보고하였다^{15,16}. *Asper-*
gillus 균종에 의한 손발톱진균증은 국외에서 보

고자에 따라 2.6~6.1%로 다양하게 보고되고 있으며^{3,6}, 국내에서는 *Aspergillus* 균종에 의한 손발톱진균증은 Lim 등⁹에 의해서 4.6%로 보고되고 있다. 이처럼 많은 차이를 보이는 이유는 비피부사상균성 사상균의 분포의 지역적 차이, 비피부사상균성 사상균에 의한 손발톱진균증의 진단에 있어서 다른 기준의 적용, 비피부사상균성 사상균의 배양에 있어서 부적절한 진균학적 방법의 사용 등에 기인한다고 한다¹⁰.

기회감염균 (opportunistic filamentous fungus)인 *A. sydowii*는 주로 침습성 아스페르길루스증 (invasive aspergillosis), 손발톱진균증, 각막진균증 등을 일으킨다고 보고되었다^{13,17}. Hwang 등¹⁸은 *A. sydowii*가 피부사상균을 제외한 비피부사상균성 사상균에 의한 손발톱진균증의 1.7%를 차지하는 것으로 보고하였다.

Aspergillus 균종은 오염이 가능한 균이므로 감염된 손발톱에서 시행한 배양에서 *Aspergillus* 균종이 동정되었을 때 이것이 원인균인지 또는 단지 오염균인지 구별하는 것은 어렵다. 그래서 1976년 English¹⁹는 비피부사상균성 사상균이 배양되면 현미경 검사에서 균사, 또는 포자가 발견되고, 비피부사상균성 사상균에 의한 감염은 반복적인 배양검사에서도 같은 균주가 동정될 때만

손발톱진균증의 원인균으로 간주할 수 있다고 하였으며, 최근에는 균주의 진균핵내 ITS 부위의 염기서열 분석이 진단이 어려운 손발톱진균증의 확진에 보조적으로 유용하게 사용되고 있다^{14,20}. 전통적으로 원인균의 동정은 형태학적 특성을 기반으로 하여 이루어졌으나 이는 많은 시간이 소요되며 정확한 동정을 위해서 숙련된 전문가가 필요하다. 이에 비해 분자생물학적 동정은 소요 시간이 적으며 정확도가 높아 진균 동정에 도움을 주고 있다²¹.

비피부사상균성 사상균인 *A. sydowii*는 *Aspergillus* 균종에서와 같이 KOH 검사상 특징적으로 두 갈래로 갈라진 분절 균사를 관찰할 수 있다^{14,15,22}. 이 균집락을 Lactophenol cotton blue 염색하여 현미경으로 관찰하면 유리질의 격막 균사를 보이고, 구상의 정낭 (vesicle)과 방사상 2단경자 (biseriated phialides)의 끝에 분생포자가 전 구상을 덮고 있으며, *Penicillium* 균종을 닮은 분생포자가 관찰할 수 있다^{17,22}. 본 증례에서도 KOH 검사에서 두 갈래로 갈라진 분절 균사가 보였고, 반복적인 배양검사에서도 동일한 배양 소견을 보였으며, Lactophenol cotton blue 염색에서 동일한 현미경 소견이 관찰되었다. 또한 균집락으로부터 DNA를 추출하여 진균핵내의 ITS 부위의 염기서열을

Table 1. The clinical features of 3 cases with onychomycosis due to *Aspergillus sydowii*

| Author | Age/ Sex | Duration | Site | Nail symptoms | Clinical type | Direct microscopic examination | Culture on Sabouraud dextrose agar | Treatment |
|-----------------------------------|---------------|----------|--------------------|---|------------------|--------------------------------------|--|---|
| Suh et al. ⁷ (1968) | 45/ Female | 4 years | Lt. 1st toenail | Yellowish discoloration, hyperkeratosis | *DLSO | Dichotomous septate hyphae | <i>A. sydowii</i> | Griseofulvin, Nail avulsion |
| Suh et al. ⁸ (2001) | 35/ Female | 10 years | Rt. 1st toenail | Yellowish discoloration, hyperkeratosis | DLSO | Dichotomous septate hyphae | <i>A. sydowii</i> | Itraconazole |
| This case (2014) | 65/ Male | 10 years | All toenails | Yellowish discoloration, hyperkeratosis | DLSO | Dichotomous septate hyphae | <i>A. sydowii</i> | Terbinafine with topical amorolfine nail lacquer |

*DLSO: distal and lateral subungual onychomycosis

GenBank에 있는 *A. sydowii* strain XWSFJ1 (GenBank accession number FJ461692)의 ITS 부위의 염기서열과 비교한 결과 99% 일치하여 원인균주로 *A. sydowii*로 동정하였다.

국내 피부과 문헌상 *A. sydowii*에 의한 손발톱진균증은 1968년 Suh 등⁷의 보고와 2001년 Suh 등⁸의 보고 2예 뿐이다. 본 증례와 다른 두 보고^{7,8}를 비교하여 보면 (Table 1) 3예 모두 30세 이상의 성인에서 발생하였고 유병기간은 각각 4~10년으로 비교적 긴 유병기간을 가졌다. 3예 모두 발톱에서 발생하였으며 다른 두 보고^{7,8}는 여성에서 본 증례는 남성에서 발생하였다.

손발톱진균증의 임상형을 보면 1998년 Baran 등²³은 손발톱진균증을 원위외측 손발톱하 손발톱진균증 (distal and lateral subungual onychomycosis, DLSO), 표재성 백색 손발톱진균증 (superficial white onychomycosis, SWO), 근위 손발톱하 손발톱진균증 (proximal subungual onychomycosis, PSO), 손발톱내 손발톱진균증 (endonyx onychomycosis, EO), 전이상성 손발톱진균증 (total dystrophic onychomycosis, TDO)으로 5가지 임상형으로 분류하였다. 이 중 손발톱진균증의 가장 흔한 유형은 DLSO이고, PSO는 비교적 드문 것으로 알려져 있다¹⁹. Suh 등⁷과 Suh 등⁸의 2예 모두 임상형이 DLSO였고, 본 증례도 임상형이 DLSO였다. 그리고 3예 모두 KOH 검사에서 두 갈래로 갈라진 분절 균사가 관찰되었으며, 배양 시 청록색의 균 집락이 관찰되었다.

비피부사상균성 사상균에 의한 손발톱진균증은 일반적으로 치료에 잘 반응하지 않는 것으로 알려져 있으니²⁴, Tosti 등¹⁰은 *Aspergillus* 균종에 의한 손발톱진균증 7예 중 치료받은 5에서 경구 및 국소 치료로 모두 완치를 관찰하여 다른 비피부사상균성 사상균과는 달리 *Aspergillus* 균종에 의한 손발톱진균증은 치료에 잘 반응한다고 하였고, Gianni와 Romano⁵도 34예의 *Aspergillus* 균종에 의한 손발톱진균증 환자 중 30예에서 매일 terbinafine 500 mg씩 1주 경구 복용하고 3주 쉬는 3개월 주기요법으로 완치되어 88%의 높은 치료

율을 보였다. Suh 등⁷은 griseofulvin 1일 500 mg 경구 투여와 외과적 발조술을 시행하였고, Suh 등⁸은 itraconazole 1일 100 mg 경구 투여로 완치를 관찰하였으며, 본 증례에서는 3개월간 terbinafine 1일 250 mg 경구 투여와 함께 최근 개발된 5% amorolfine nail lacquer 국소 도포를 병용함으로써 임상 및 진균학적 완치를 관찰할 수 있었다.

이에 저자들은 KOH 검사에서 두 갈래로 갈라진 균사가 관찰되고 항진균제에 비교적 잘 반응하는 비피부사상균성 손발톱진균증의 경우 *A. sydowii*를 원인균으로 의심해 보아야 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Schieke SM, Garg A. Superficial fungal infection. In Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2012:2278-2297
2. Gupta AK, Ryder JE, Baran R, Summerbell RC. Non-dermatophyte onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003; 21:257-268
3. Romano C, Gianni C, Difonzo EM. Retrospective study of onychomycosis in Italy: 1985-2000. *Mycoses* 2005;48:42-44
4. Gupta M, Sharma NL, Kanga AK, Mahajan VK, Tegta GR. Onychomycosis: Clinico-mycologic study of 130 patients from Himachal Pradesh, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:389-392
5. Gianni C, Romano C. Clinical and histological aspects of toenail onychomycosis caused by *Aspergillus* spp.: 34 cases treated with weekly intermittent terbinafine. *Dermatology* 2004;209:104-110
6. Hilmioqlu-Polat S, Metin DY, Inci R, Derehi T, Kilinc I, Tumbay E. Non-dermatophytic molds as agents of onychomycosis in Izmir, Turkey - a prospective study. *Mycopathologia* 2005;160:125-128
7. Suh SB, Byun DK, Lee KY. A case of onychomycosis caused by *Aspergillus sydowii*. *Korean J Dermatol*

- 1968;6:39-43
8. Suh JC, Yeum JS, Na GY, Seo SK, Suh MK. A simple detection method of resistance to the treatment of onychomycosis: a case report of *Aspergillus sydowii* onychomycosis. *Ann Dermatol* 2001;13:62-65
 9. Lim SW, Suh MK, Ha GY. Clinical features and identification of etiologic agents in onychomycosis. *Korean J Dermatol* 2004;42:53-60
 10. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:217-224
 11. Gianni C, Cerri A, Crosti C. Non-dermatophytic onychomycosis. An underestimated entity? A study of 51 cases. *Mycoses* 2000;43:29-33
 12. Summerbell RC, Kane J, Krajdén S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses* 1989;32:609-619
 13. Rippon JW. *Medical mycology: The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988:618-650
 14. Takahata Y, Hiruma M, Sugita T, Muto M. A case of onychomycosis due to *Aspergillus sydowii* diagnosed using DNA sequence analysis. 2008;51:170-173
 15. Tosti A, Piraccini BM. Proximal subungual onychomycosis due to *Aspergillus niger*: report of two cases. *Br J Dermatol* 1998;139:156-157
 16. Grover S. Clinicomycological evaluation of onychomycosis at banglore and Jorhat. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2003;69:284-286
 17. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ. *Atlas of clinical fungi*. 2nd ed. Virgili, Centraalbureau voor Schimmelcultures, 2000:442-519
 18. Hwang SM, Suh MK, Ha GY. Onychomycosis due to nondermatophytic molds. *Ann Dermatol* 2012;24:175-180
 19. English MP. Nails and fungi. *Br J Dermatol* 1976;94:697-701
 20. Makimura K, Tamura Y, Mochizuki T, Hasegawa A, Tajiri Y, Hanazawa R, et al. Phylogenetic classification and species identification of dermatophyte strains based on DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions. *J Clin Microbiol* 1999;37:920-924
 21. Ko JH, Hwang YJ, Kim JY, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. A case of concomitant tinea infection diagnosed with molecular biologic technique. *Kor J Med Mycol* 2010;15:150-155
 22. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992:201-247
 23. Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998;139:567-571
 24. Nolting S, Brautigam M, Weidinger G. Terbinafine in onychomycosis with involvement by nondermatophytic fungi. *Br J Dermatol* 1994;130(Suppl 43):16-21