표재성 진균증의 진단 및 감별진단

가톨릭대학교 의과대학 피부과학교실

조 백 기

=Abstract=

Diagnoses and Differential Diagnoses of Superficial Mycoses

Baik Kee Cho

Department of Dermatology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

The diagnoses of superficial mycoses such as dermatophytosis, cutaneous candidiasis and *Malassezia* infections are relatively easy, and direct smear with KOH and culture with Sabouraud's dextrose agar media are the most useful and valuable methods. Recently, the incidence of onychomycosis has been increasing and some other diagnostic methods, especially for onychomycosis, and their significance has been introduced and investigated. This review was focused especially on the findings and significance of histopathologic and KONCPA methods (KOH Treated Nail Clippings Stained with PAS) for the diagnosis of onychomycosis. Summaries and brief comments were also made for the findings and significance of other diagnostic methods as well as for the differential diagnoses of superficial mycoses.
[Kor J Med Mycol 6(2): 49-56]

Key Words: KONCPA, Histopathology, Superficial mycosis, Onychomycosis

서 론

표재성 진균증을 진단하는 방법은 KOH 도말검사, 진균배양검사, Wood's lamp 검사 등이 흔히 사용되고 있으며 최근 특히 조갑진균증 진단을 위하여 병리조직 검사 및 KONCPA 검사 등도 효과적인 검사 방법으로 인정되고 있다. 이와 같이 조갑진균증 진단을 위한 검사 방법이 많이 연구되고 있는 것은 표재성 진균증 중에서 조갑진균증의 발생빈도가 점차 증가하는 추세에 있으나 KOH 도말검사나 진균배양검사의 양성율은 50%에도 미치지 못하기 때문이다. 그 밖에도 단클론 항체를 이용한 면역형광검사와 polymerase chain reaction (PCR)을 이용한 조갑진균증 진단법이 최근 보고되었으나 임상에서 손쉽게 시행할 수 있는 방법은 아니므로 기술에서 제외하였다.

†별책 요청 저자: 조백기, 150-713 서울시 영등포구 여의도동 62, 가톨릭대학교 성모병원 피부과
전화: (02) 3779-1229,1231, Fax: (02) 783-7604
e-mail: bkcho@cmc.cuk.ac.kr

표재성 진균증의 진단

KOH 도말검사

적절한 검사 부위를 선택하고 그 부위를 알코올로 잘 닦아낸 후 말린다. 15번 외과용 칼을 사용하여 작고 미세한 인설을 긁어 유리 슬라이드 중앙에 모은다. 여기에 10~20% KOH 용액을 한 방울 떨어뜨린 후 덮개유리를 덮고 알코올 램프 위에서 끓지 않도록 서서히 가온하며 면봉 끝으로 덮개유리를 가볍게 눌러 인설이 충분히 녹아 얇게 펴지도록 한다. 이때 덮개유리 밖으로 흘러나온 여분의 KOH 용액이 있으면 준비한 압지 조각이나 신문지 조각으로 충분히 제거한 후 검경하도록 한다. 두부백선의 병모를 검사할 경우 모외사상균 (ectothrix) 감염은 포

자가 모발의 표면에 붙어 있고 모내사상균 (endothrix) 감염은 모발 내에서만 포자가 관찰되므로 KOH 도말검사 시 지나치게 가열하거나 덮개유리를 세게 눌러서 모발이 파괴되지 않도록 주의하여야 한다[1].

균의 동정은 KOH 도말검사만으로는 불가능하나 *Trichophyton* (*T.*) *verrucosum*에서는 모발 내에 큰 후막포자 (chlamydospore)가 나타나서 구별될 수 있다[1]. 칸디다 감염증에서는 백선에서 보이는 균사에 비해 가늘고 중간 중간에 격벽처럼 보이는 곳이 약간 잘록한 형태를 나타내는 가성균사 (pseudohyphae), 원형 내지 난원형의 포자와 눈사람 모양의 발아하는 포자 (budding spores)들의 군집을 확인할 수 있다. 전풍의 병변에서는 짧은 균사와 많은 수의 포자들이 서로 엉켜서 발견된다. 조갑진균증의 경우 임상소견에 따라 가검물의 채취를 달리할 수 있으며 표재형 (superficial type)은 조갑 표면에서, 그 외 임상형에서는 조갑하 과각화증이 있는 부위나 비후된 조갑판의 안쪽에서 가검물을 채취해야 하므로 작은 드릴을 사용하는 것이 효과적이다. 조갑 내에서는 피부사상균도 염주상 균사 등 불규칙한 형태를 보일 수 있으므로 mould와의 감별이 어려우나 칸디다나 *Scopulariopsis brevicaulis* 등 수종의 진균 감염 시에는 종종 특징적인 포자의 모양을 관찰할 수 있다.

진균 배양검사

검사 할 부위를 알코올로 닦고 인설이나 조갑 표본을 소독된 슬라이드에 긁어 모은 후 소독된 수술용 칼이나 세균배양용 도구를 이용하여 배지에 접종한다. 25℃에서 3주 배양 후 판독이 가능하며 배양양성율을 높이기 위하여 2개 이상 (조갑진균증은 3개 이상)의 배지를 사용하는 것이 권장된다. 진균은 세균보다 배양기간이 길므로 평판배지 보다는 사면배지에 배양하는 것이 좋다. 칸디다가 배양되었을 때 원인진균이라고 확진하는 방법에는 아직도 연구자에 따라 견해를 달리하는 경우가 많다. 두부백선 병소에서는 병변 내 연모 (vellus hair)를 뽑아 배양하거나 이발소에서 사용하는 소독된 둥근 솔 또는 소독된 칫솔을 이용하여 사면배지 또는 평판배지에 접종한다.

English[2]는 칸디다나 mould가 배양되었을 경우 이를 원인 균주로 인정하기 위하여는 KOH 도말검사

Fig. 1. Modified English method; 20 inocula were innoculated on the Petri dish medium.

상 균사나 포자가 관찰되고 다른 피부사상균이 배양되지 않아야 하며, 20개 배지에 검사 표본을 접종하여 5개 이상에서 같은 진균이 배양된 경우에 국한할 것을 주장하였다. 이때 20개의 사면배지에 각각 접종하기 보다는 조갑 표본을 충분히 확보한 후 한 개의 평판배지 위에 20개의 구획을 만들어 접종하는 방법도 가능하므로 (Fig. 1), mould나 칸디다 감염이 의심될 경우 현실적으로 사용 가능한 방법으로 생각된다.

피부사상균이 의심되지만 균종의 진단이 어려운 경우 슬라이드 배양검사, 모발천공시험 또는 특수한 배지에 재 접종하여 판독한다. 칸디다가 의심될 경우 우선 발아관 시험 (germ tube test)을 시행하고 음성인 경우 당 이용능 시험 (assimilation test)과 당 발효능 시험 (fermentation test)을 시행한다. 최근에는 대부분 간편한 API 20 C kit를 이용하여 동정하며 2~3일 정도 소요된다. 백선균의 배양에 사용되는 배지의 종류와 특징은 다음과 같다[1].

1. Sabouraud dextrose agar media: 가장 흔히 사용되는 배지이다. 세균을 억제하기 위하여 chloramphenicol을 첨가하며 mould를 억제할 필요가 있을 때에는 cycloheximide를 함께 첨가한다.

2. Corn meal agar media with 0.2% dextrose: 실온에서 4주간 배양하면 *T. rubrum*은 적색의 집락을 관찰할 수 있고 *T. mentagrophytes*는 백색의 집락을 볼 수 있다.

3. Hair perforation test media: 멸균된 시험관에 멸균된 5세 이전 소아의 모발과 함께 증류수 10 ml와

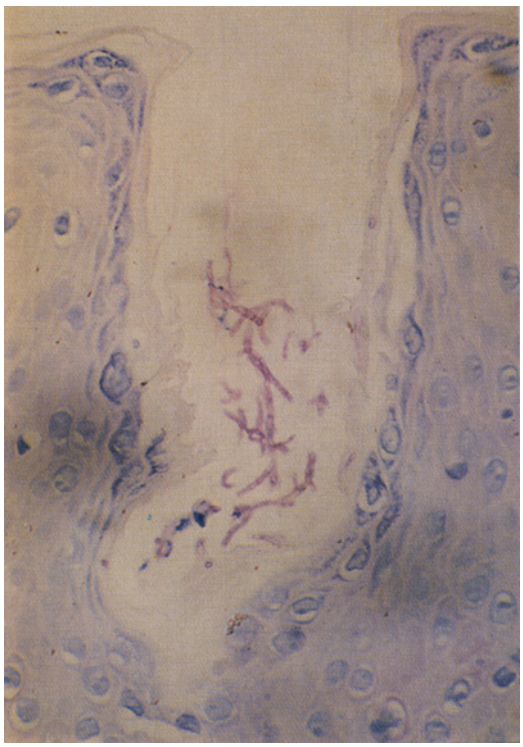

Fig. 2. Histopathologic findings of tinea corporis showing septated branching hyphae in the dilated infundibulum of a vellus hair (PAS stain, X 400).

10% yeast extract 한 방울을 넣은 후 실온에서 2주간 배양하여 관찰한다. *T. mentragrophytes*는 모발을 천공하며 *T. rubrum*은 천공하지 않는다.

4. Urea dextrose agar media: *T. rubum*과 *T. mentagrophtes*를 각각 접종하고 4일간 배양하면 *T. mentagrophytes*를 접종한 배지의 색깔이 진분홍색으로 변한다.

5. Potato corn meal−Tween 80 agar media: *T. mentagrophytes*와 *T. rubrum*을 각각 접종하고 실온에서 2~3주 배양한 후 집락에 KOH 용액 또는 증류수를 한 방울 떨어뜨리면 *T. rubrum*은 빠르게 흡수하고 *T. mentagrophytes*는 전혀 흡수하지 않는다. 이 배지를 사용 시 매우 간편하게 두 종을 구별할 수 있으므로 처음부터 이 배지를 이용하는 기관도 많은 것으로 생각된다. 제작 방법은 potato dextrose agar 10 g, corn meal agar 10 g, peptone agar 1 g을 물 500 ml에 섞어 중탕한다. 여기에 Tween 80을 3 ml 첨가하고 멸균 소독한 다음 chloramphenicol을 단독으로 또는 cycloheximide와 함께 첨가하여 멸균된 시험관에 분주한다.

Wood's Lamp 검사

Wood's lamp에서 배출되는 365 nm의 장파 자외선을 모발에 조사하면 병모에 붙어 있는 진균이 생성한 물질이 자외선을 흡수하고 가시광선의 형광을 방출하여 우리 눈에 보이게 된다. 형광을 발하는 균주는 *Microsporum* (*M.*) *canis, M. audouinii, M. ferrugineum, M. gypseum* 등이며 감염 모발은 황녹색의 형광을 나타낸다. Wood's lamp는 두부백선의 진단과 경과 관찰뿐만 아니라 전풍 환자의 진단에도 흔히 사용된다.

병리조직 검사

병리조직 검사는 일부 백선, 백선성 육아종 (trichophytic granuloma), 말라쎄지아 모낭염의 진단에 이용되어 왔다. 백선의 전형적인 병리조직소견은 상부의 정상각질층과 하부의 부분적인 이상각화증을 보이는 각질층 사이에서 균사가 관찰되는 "sandwich sign"으로 알려져 있으나 실제로는 연모의 모낭 누두에서 균사가 발견되는 (Fig. 2) 빈도가 더 높은데[3] 이것은 조직생검과정에서 각질층이 소실될 가능성이 높기 때문인 것으로 보인다. 말라쎄지아 모낭염은 조직소견상 모든 예에서 확장된 모낭 누두부 내에서 말라쎄지아가 증명된다[4]. 조직생검이 어려울 경우 모낭 내용물을 짜내어 KOH/Parker ink 혼합 용액으로 푸르게 염색되는 말라쎄지아가 관찰되면 진단에 도움이 된다 (Fig. 3).

최근 조갑진균증 진단에서 병리조직 검사 방법을 사용하는 것의 유용성에 대하여 논의되고 있다. 조갑판의 병리조직소견이 원인 균주 동정에 도움을 줄 수 있으며 진균학적 검사만 시행한 경우보다 더 높은 진단율을 보이므로 KOH 도말검사와 진균배양검사가 음성인 경우에 시행해 볼 가치가 있다. 왜냐하면 조갑진균증의 경우 KOH 도말검사로 40~50%, 진균배양검사로는 20~50% 정도의 낮은 양성율을 보이기 때문이다. 칸디다나 mould가 배양된 경우에도 조갑의 조직 절편에서 칸디다나 mould를 뒷받침하는 소견을 보인다면 확진에 도움이 될 수 있다. 조갑진균증의 진단에서 조갑 표본의 병리조직학적 소견의 중요성은 1948년 Sagher[5]에 의하여 자세히 기

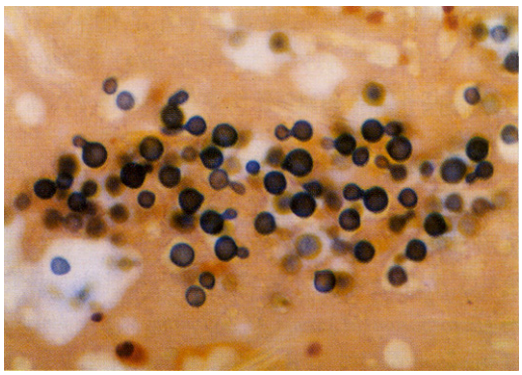

Fig. 3. Grouping of blue colored *Malassezia* species in the keratinous materials from follicular papules of *Malassezia* folliculitis (KOH/Parker ink direct smear, X 1000).

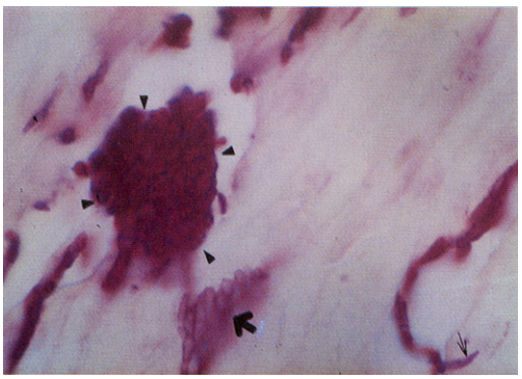

Fig. 5. *Trichophyton mentagrophytes* in the nail section showing fungal ball (◗), eroding frond (➔) and perforating organ (→) (PAS stain, X 1000).

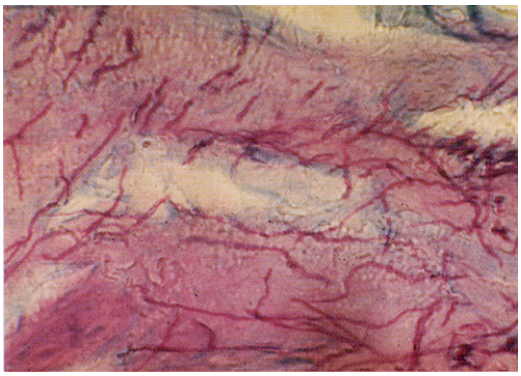

Fig. 4. Dermatophyte in the nail plate section showing thin and long septated branching hyphae (PAS stain, X 400).

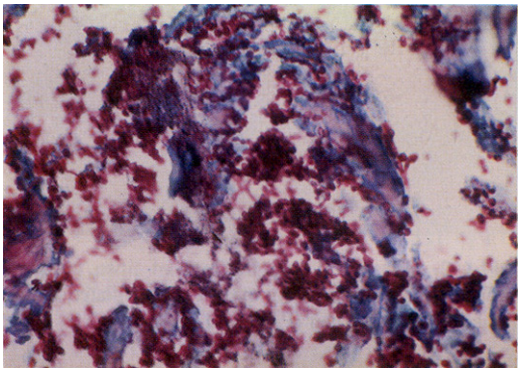

Fig. 6. *Candida albicans* in the ventral part of the nail plate section showing grape-like clusters of blastospores and some pseudophyphae (PAS stain, X 400).

술되었으며 Zaias[6]는 원인진균에 따른 특징적인 조직소견을 기술하였다. Suareze 등[7]과 Baral 등[8]에 의하여 병리조직 검사를 위한 조갑 절편은 비침습적인 방법인 nail clipping를 이용하여 채취하여도 소기의 목적을 달성할 수 있음이 확인된 후 병리조직 검사가 조갑진균증 진단에 더욱 활발히 이용되고 있다. Pierad 등[9]은 조갑의 병리조직 절편에서 피부사상균, 칸디다 및 mould의 특징적인 소견을 기술하였으며, 국내에서는 조와 조[10] 및 김과 조[11]가 조갑진균증의 병리조직학적 검사 방법 및 임상적 의의에 대하여 보고하였다. 진균배양검사가 3~4주의 기간을 필요로 하는 반면 nail clipping에 의한 조갑판의 병리조직 검사는 1주 정도의 시간으로 충분하며, 마취없이 nail cutter로 3~4 mm 정도 잘라 내거나 punch를 이용하여 통증없이 조갑 표본의 수집이 가능하므로 비교적 간편하게 이용할 수 있다. 병리조직 검사로 균사나 포자의 유무는 물론, 존재하는 위치, 침범 정도, 균사나 포자의 형태와 배열 상태 등을 상세히 알 수 있으므로 중복 감염을 진단하는 데에도 도움을 줄 수 있다.

Nail clipping에 의한 조갑판의 병리조직 검사의 양성율을 높이기 위해서는 가능한 한 3 mm 이상의 크기로 조갑 표본을 취하고 조갑하 과각화증 조직을 포함시키며 2개 이상의 조직 절편을 만들어 세밀히 관찰하는 것이 좋으며 이러한 경우 90% 이상의 양성율을 얻을 수 있다. 피부사상균은 가늘고 긴 격막이 있는 균사 (Fig. 4)와 조직 내 빈 공간에 균사가 엉켜 있거나 (Fig. 5) 굵고 불규칙한 균사도 간혹 볼

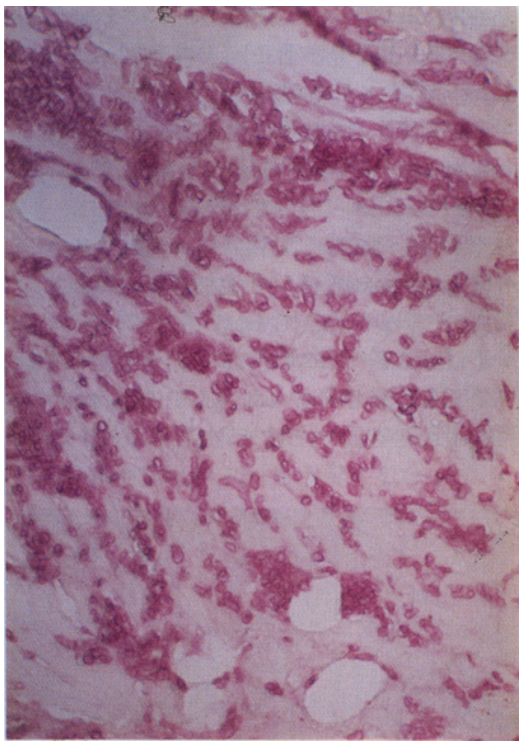

Fig. 7. *Candida albicans* in the nail plate section showing pseudohyphae and some blastospores (PAS stain, X 400).

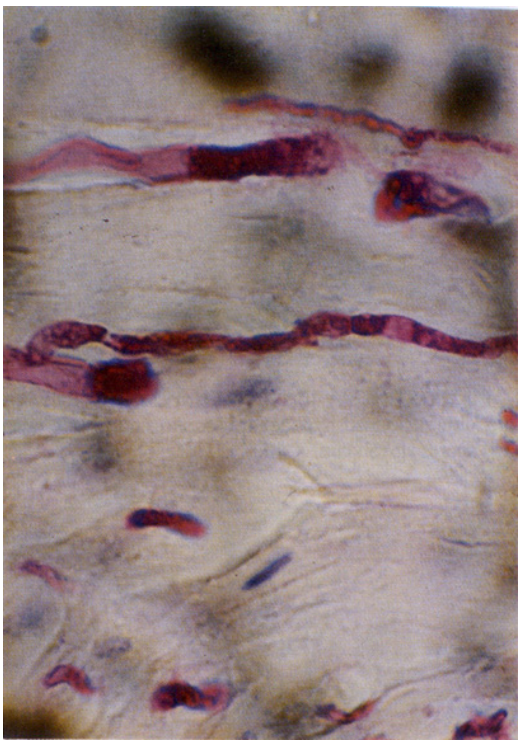

Fig. 8. *Fusarium oxysporum* in the nail plate section showing thick irregular hyphae running parallel to the nail surface (PAS stain, X 1000).

수 있다. 균사는 대개 조갑 표면과 평행하며 조갑 표면과 각을 이루어 방향을 바꿀 때에는 끝이 뾰족한 perforating organ을 간혹 볼 수 있다 (Fig. 5). 칸디다인 경우 조갑판의 아랫면과 조갑판 내에서의 소견에 차이를 볼 수 있다. 즉 조갑판 아랫면에서는 가성균사와 함께 많은 분아포자 (blastospore)가 포도송이처럼 군집을 이루고 있는 것을 볼 수 있으나 (Fig. 6) 조갑판 내에서는 대부분이 짧은 가성균사로 구성되어 있으며 (Fig. 7) 불규칙한 피부사상균 균사와 구별하기 어려운 경우가 많다. Mould도 조갑판 아랫면에서는 포자가 군집을 이루는 것을 볼 수 있으나 조갑판 내에서는 굵고 불규칙한 균사가 조갑 표면과 평행하는 것을 볼 수 있다 (Fig. 8).

KONCPA 검사

1993년 대만 피부과 의사인 Liu 등[12]이 병변 조갑에서 채취한 가검물을 20% KOH 용액에 넣고 30분간 가열하여 용해시킨 후 PAS 염색을 하여 진균 성분을 관찰하는 방법을 소개하고 KONCPA (KOH Treated Nail Clippings Stained with PAS)라고 명명하였다. 국내에서는 이와 이[13], 권과 조[14]에 의하여 KONCPA 법이 소개되었다. 현미경소견은 근본적으로 KOH 도말검사와 병리조직소견에서와 차이가 없으나 가검물 속에 있는 진균 성분만을 모아 관찰할 수 있으므로 많은 양의 진균 성분과 함께 진균 성분의 다양한 형태를 한 슬라이드에서 관찰할 수 있는 장점이 있다. 피부사상균에서는 가늘고 긴 격막이 있는 균사를 볼 수 있고 분절포자 (arhtrospore)나 염주상 균사 (beaded hyphae) 및 불규칙한 모양의 균사도 간혹 볼 수 있다 (Fig. 9). 마치 균사가 배지에서 배양된 것처럼 뭉쳐있는 다양한 크기의 진균구 (fungal ball)도 흔히 볼 수 있는데 (Fig. 10) 이것은 KOH 도말검사나 병리조직 절편에서는 흔히 볼 수 없는 소견이다. 칸디다인 경우는 분아포자, 가성균사 등을 볼 수 있다. 이와 같은 소견은 조갑하 각질층이 포함된 조갑 표본에서 잘 관찰되며 조갑판 내에서의 칸디다는 피

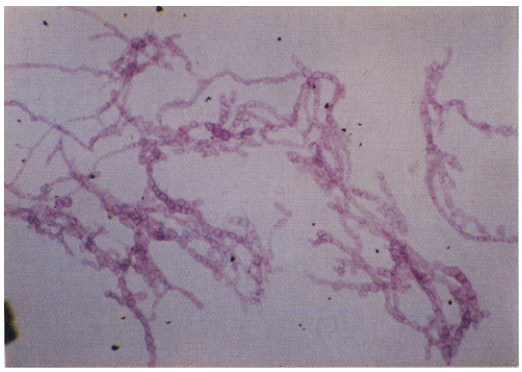

Fig. 9. KONCPA finding of dermatophyte showing branching septated hyphae, arthrospores and some beaded spores (PAS stain, X 400).

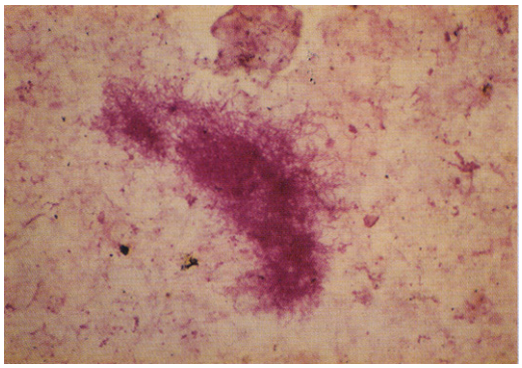

Fig. 10. KONCPA findings of fungal ball of a dermatophyte (PAS stain, X 100).

부사상균의 균사와 감별하기 어려울 때가 많다. Mould는 대개 불규칙한 굵은 균사와 함께 짧은 분지(branching)를 보이며 칸디다의 분아포자 보다 크고 비교적 크기가 균일한 포자의 군집이 있을 경우 *Scopulariopsis brevicaulis*를 의심할 수 있다. 일반 배지에서 배양된 진균에서 볼 수 없는 특이한 소견인 두껍고 불규칙한 엽상체 모양의 균사 (eroding frond)와 손목뼈 (carpal bone)와 유사한 모양의 carpal body도 흔히 볼 수 있는데 (Fig. 11), mould 뿐만 아니라 피부사상균 감염 표본에서도 볼 수 있다. 병변 조갑이 3 mm 이상 포함된 조갑 표본으로 검사한 경우 90% 이상의 양성율을 얻을 수 있다. 또한 영구 표본을 만들어

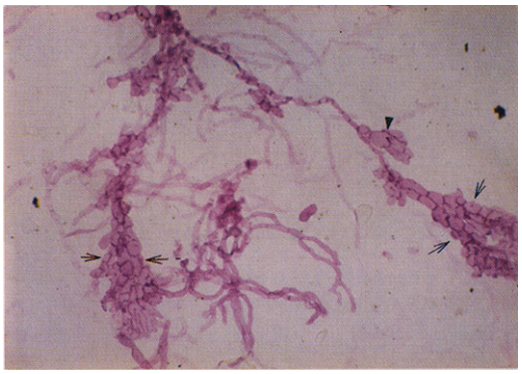

Fig. 11. KONCPA findings of carpal body (◗) and eroding fronds (→) of a dermatophyte (PAS stain, X 400).

Table 1. Laboratory process of KONCPA and time for each process

Process	Time (Minutes)	Method
Preparation	3	Washing and cutting the clipped nail into small pieces
Melting	30	Soaking into 30% KOH and heating in 56℃ shaking water bath
Centrifugation	30	Centrifugation for 10 min and washing the sediment with saline (repeat 2 times)
Smear	2	Crushing the sediment between the two sialine coated slides
Drying	15	Air dry in the 60℃ incubater
Fixation	15	Soaking the slides into the acetone bath (coplen jar)
Drying	2	Air dry
PAS stain	40	0.5% Periodic acid for 10 min. Running water for 10 min. Schiff's reagent for 15 min. Running water for 5 min.
Mounting		Permanent mounting with balsam

보관함으로써 칸디다나 mould가 배양되었을 때 KONCPA 소견을 참조하여 배양된 진균을 원인균으로 진단하는데 큰 도움을 줄 수 있다.

권 등[15]은 KONCPA 방법과 동일하게 전처치한 후, PAS 염색 대신 Fungi-Fluor 염색을 시행한 결과를 통상적인 KONCPA 방법에 의한 결과와 비교하였다. Fungi-Fluor 염색을 하는 경우 KONCPA와 비교하여 소요시간이 적으며 (1시간) 진균 성분이 용이하게 관찰되는 장점이 있으나 형광현미경을 이용하여 관찰해야 하는 단점이 있다. KONCPA법은 약 140분 (Table 1)이 소요되어 Fungi-Fluor 염색법 보다 시간은 더 소요되나 영구 표본을 만들 수 있고 광학현미경을 사용하여 관찰할 수 있다는 장점이 있다.

표재성 진균증의 감별 진단

표재성 진균증은 발생 부위에 따라 다양한 피부질환과 감별을 요한다. 중요한 감별질환의 예를 들면 화폐상습진, 접촉피부염, 지루피부염, 호산구성 농포성 모낭염, 만성태선양 비강진, 장미색 비강진, 결핵양 나병, 안면육아종, 환상육아종, 중심성 윤상 홍반 등이 있으며 KOH 진균 도말검사로 비교적 쉽게 감별할 수 있다. 조갑진균증의 경우에는 감별이 어려운 경우가 있으므로 치료를 시작하기 전 확진하도록 노력하여야 한다. 조갑의 변화가 있을 때 조갑진균증 보다 다른 조갑 질환을 먼저 생각해야 하는 경우는 다음과 같다.

첫째, 비슷한 시기에 2개 이상의 손 · 발톱이 같은 변화를 보이는 경우

둘째, 환자가 건선, 주부습진, 편평태선 등과 같은 만성 피부질환을 가지고 있는 경우

셋째, 조갑의 색깔은 변하였지만 조갑판의 두께에 변화가 없거나 오히려 얇아지는 경우

넷째, 변화를 보이는 손 · 발톱 주위가 가렵거나 누르면 압통이 있는 경우 등이다.

조갑진균증과 감별하여야 할 질환은 조갑이영양증 (onychodystrophy), 조갑구만증 (onychogryphosis), 조갑탈락증 (onychomadesis), 조갑박리증 (onycholysis), 백반조갑 (leukonychia), 선천성 경조증 (pachyonychia congenita) 등이 있다. 특히 편평태선에 의한 조갑이영양증은 영구적인 조갑변형이나 소실을 초래할 수 있으므로 반드시 감별진단을 하여야 한다. 조갑진균증이 의심되더라도 KOH 진균 도말검사나 진균배양검사에 음성이며 KONCPA 또는 병리조직검사에 음성인 경우에는 항진균제의 경구투여를 미루고 다양한 조갑 질환을 감별하여야 한다.

맺 음 말

표재성 진균증의 진단은 대부분 KOH 도말검사와 진균배양검사로 가능하지만 표재성 진균증의 종류에 따라서는 검사의 양성율을 높이고 소요되는 시간을 줄일 수 있는 검사가 필요하다. 본 논문에서는 일반적인 검사와 함께 최근 조갑진균증의 진단에 이용되고 있는 병리조직 및 KONCPA 검사에 대하여 간략하게 기술하였다.

참 고 문 헌

1. 서순봉, 김기홍, 방용준. 의진균학. 서울: 대학서림, 1994; 33-45
2. English MP. Nails and fungi. Br J Dermatol 1976; 94: 697-701
3. 김성욱, 김시용, 조백기. 피부사상균증의 병리조직학적 관찰. 대피지 1995; 33: 3-9
4. Lee JD, Yi JY, Kim SY, Cho, BK, Houn W. *Pityrosporum* folliculitis: Clinical and histopathological observation. Ann Dermatol 1990; 2: 83-88
5. Sagher F. Histologic examinations of fungous infections of the nails. J Invest Dermatol 1948; 11: 337-354
6. Zaias N. Onychomycosis. Arch Dermatol 1972; 10: 263-274
7. Suarez SM, Silvers DN, Scher RK, Pearlstein HH, Auerbach R. Histologic evaluation of nail clippings for diagnosing onychomycosis. Arch Dermatol 1991; 127: 1517-1519
8. Baral J, Fusco F, Kahn H, Ramsinghani R, Phelaps RG. The use of nail clippings for detecting fungi in nail plates. Dermatopathology: Practical and conceptual 1996; 2: 266-268
9. Pierard GE, Arrese JE, Doncker PD, Pierard-Fran-

chimont C. Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 273-277
10. 조상현, 조백기. 조갑 백선에서 병리조직 검사의 임상적 의의. 가톨릭대학의학부 논문집 1990; 43: 993-1001
11. 김성욱, 조백기. 조갑진균증에서 진균배양과 병리조직 소견의 비교 검토. 의진균지 1997; 2: 31-42
12. Liu HN, Lee DD, Wong CK. KONCPA: A new method for diagnosing tinea unguium. Dermatlogy 1993; 187: 166-168
13. 이종서, 이광훈. 조갑진균증의 진단 방법에 관한 비교 연구. 대피지 1995; 33: 467-473
14. 권윤희, 조백기. 조갑진균증 진단에 있어 KONCPA 검사의 임상적 의의. 대피지 1996; 34: 527-537
15. 권경술, 임채성, 장호선, 오창근, 정태안. 조갑진균증의 진단에 있어 KOH 도말검사, 배양검사, KONCPA법 및 Fungi-Fluor 염색법의 비교 관찰. 의진균지 1998; 3: 125-131