농포와 궤양 형성이 심한 피부 프로토테카증 1예

아주대학교 의과대학 피부과학교실

이은소 · 김지훈 · 이성낙

=Abstract=

A Case Report of Cutaneous Protothecosis with Severe Pustules and Ulceration

Eun-So Lee, Jie Hoon Kim and Sungnack Lee

Department of Dermatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Protothecosis is unusual phycological disorder caused by algae, named *Prototheca*. Cutaneous protothecosis has been reported worldwide including Korea. The patient was eighty-eight year old female who complained of skin lesions developed 15 days prior to the first visit. She has been living near the seashore and enjoyed bathing in the sea. Her skin lesions were erythematous, purulent plaque and patch, ulceration on right forearm. Skin biopsy revealed the possibility of cutaneous protothecosis, and this finding was confirmed by histological, mycological and electron microscopical studies. The causative organism was identified as *Prototheca wickerhamii*. Surgical debridement with KMnO4 wound irrigation combined with intravenous fluconazole 400 mg/day for 3 weeks resulted in remarkable improvement of skin lesions. We report a case of cutaneous protothecosis which showed severe clinical feature and was successfully treated with combination of systemic antifungal agent and surgical debridement. **[Kor J Med Mycol 4(2): 131-136]**

Key Words: Protothecosis, Fluconazole, Itraconazole, Surgical debridement

서 론

프로토테카증은 *Prototheca*균에 의해 유발되는 드문 만성 질환[1~3]으로 국내에서도 이미 수 차례 보고된 바 있다[4~6]. *Prototheca*는 단세포의 호기성 생물체로 엽록소가 없는 조류이며 녹색 조류인 *Chlorella*와 매우 비슷하나 진균배양배지에서 잘 자라고, 항진균제 치료에 잘 반응한다는 점 등의 이유로 현재도 진균증에서 다루어지고 있다[7~8]. 그러나 질병의 임상양상이 매우 다양하여 임상증상만으로는 진단이 쉽지 않은 것이 일반적이다[9].

본 증례는 임상양상이 국내에서 보고된 다른 증례에 비해 농포와 궤양 형성이 현저하여 항진균제의 병용투여와 외과적 치료를 병행하였던 전형적인 피부 프로토테카증으로 이에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 권 O O, 88세 여자

주 소: 오른쪽 팔에 발생한 붉은 색의 매우 가려운 병변과 궤양

현병력: 노인성 자반증과 소양증으로 연고 도포 등의 대증적 치료를 받아오던 중 내원 2주 전부터 발병된 피부증상이 점점 커지고 궤양을 형성하며 악화되어 내원함.

가족력: 특이사항 없음.

*본 논문의 요지는 1998년 4월 14일 제 50차 대한피부과학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

†별책 요청 저자: 이은소, 442-721 수원시 팔달구 원천동 산 5번지 아주대학교 의과대학 피부과학교실

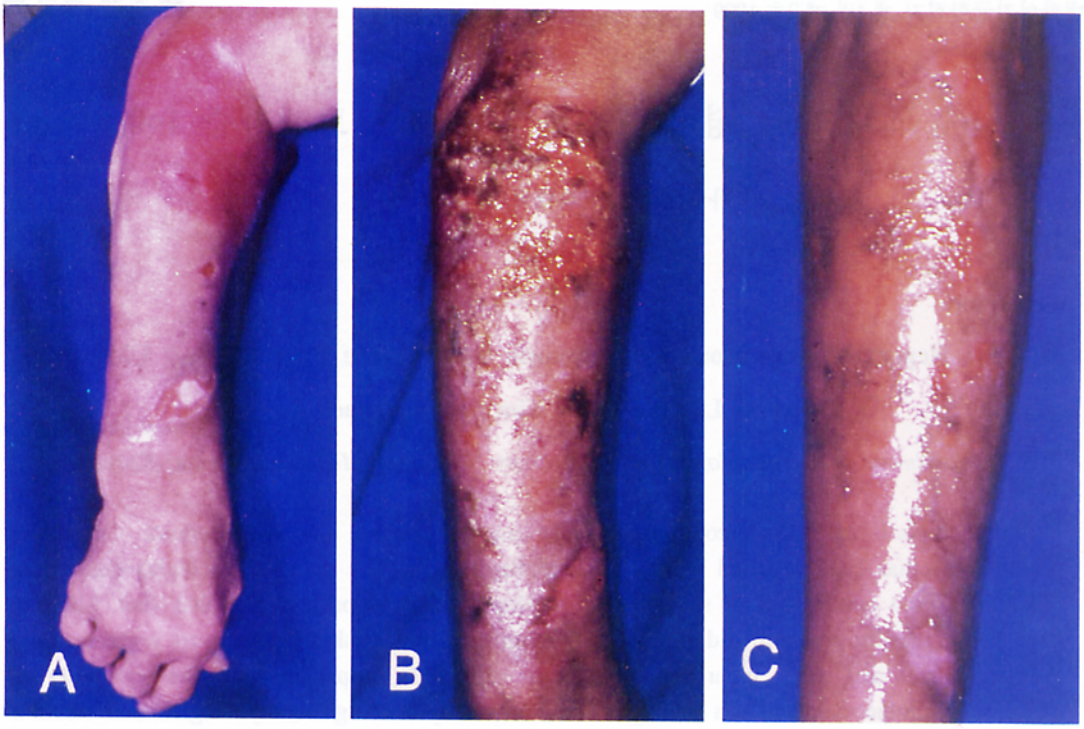

Fig. 1. A: Erythematous, purulent plaque and patch, ulceration on right forearm, before treatment **B:** Aggravation of skin lesions with prominent purulent reaction, after administration of itraconazole 200 mg/day for 1 week **C:** Improvement 2 months after treatment.

과거력: 평소 퇴행성 관절염이 있어 간헐적으로 약을 복용한 적이 있고 가끔 해수욕을 즐겼음. 그 외 당뇨, 고혈압, 간염, 결핵 등의 만성 질환 소견 없음.

피부 소견: 우측 전완 (前腕)부의 궤양과 소수의 농포가 동반된 5×4 cm 크기의 홍반성 판 (Fig. 1A)

검사 소견: 일반혈액검사상 염증반응 소견 관찰되지 않았고, 간기능, 신장기능, 갑상선기능 등을 포함한 화학검사상에서도 특이사항 없었으며, 병변부위에서 시행한 세균배양검사에서 동정되는 미생물은 관찰되지 않았다.

병리조직학적 소견: 궤양 변연부에서 조직검사를 시행하여, 이를 hematoxylin-eosin (H & E) (Fig. 2A), periodic acid-Schiff (PAS) (Fig. 2B), Gomori's methenamine silver (GMS) (Fig. 2C), alcian blue 염색을 시행하였다. H & E 염색에서 다수의 혼합된 염증세포와 부분적으로 거대세포도 관찰되는 육아종성 염증 소견을 관찰할 수 있었고, 고배율에서는 진피에서 다수의 spore들이 관찰되었다. 이런 spore들은 PAS 염색 및 GMS 염색에서 더욱 뚜렷이 관찰되었고 alcian blue 염색에는 음성으로 나타났다. spore 내부에는 특징적인 내부 중격을 지니는 endospore가 모인 sporangia를 관찰할 수 있었다.

진균학적 소견: 궤양 변연부의 조직과 농포의 농을 Sabouraud 배지에 직접 접종하여 실온에 배양한 결과 이틀 후 부터 백색의 크림 형태의 진균 집락이 잘 자라는 것이 관찰되었다. 이는 cycloheximide를 포함한 Sabouraud 배지에서는 자라지 않는 특징적인 소견을 보였다 (Fig. 3A). 집락의 일부를 채취하여 직접도말하여 lactophenol cotton blue로 염색하여 *Prototheca*의 특징적인 다수의 endospore (sporangiospore)를 포함한 sporangia를 관찰할 수 있었다 (Fig. 3B).

일본 Chiba 대학의 진균의학연구소에서 계대배양한 균주를 검사한 결과 집락의 육안적 형태는 크림색의 효모양 균 이었으며, SDA에 배양시 5일 이내에 신속하게 성장하였으며 cycloheximide에 의하여 완전히 억제되었다. 온도에 대한 감수

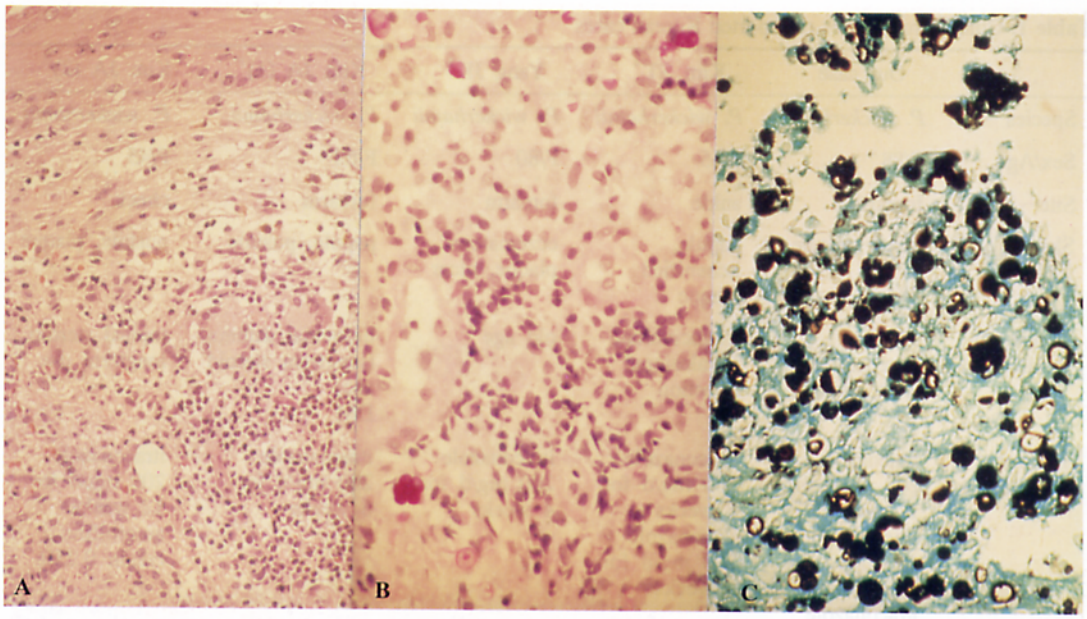

Fig. 2. The granulomatous inflammation with mixed cellular infiltrates was seen in the dermis. Characteristic spores were seen in the upper dermis (**A:** H & E stain, ×200, **B:** PAS stain, ×400, **C:** GMS stain, ×400).

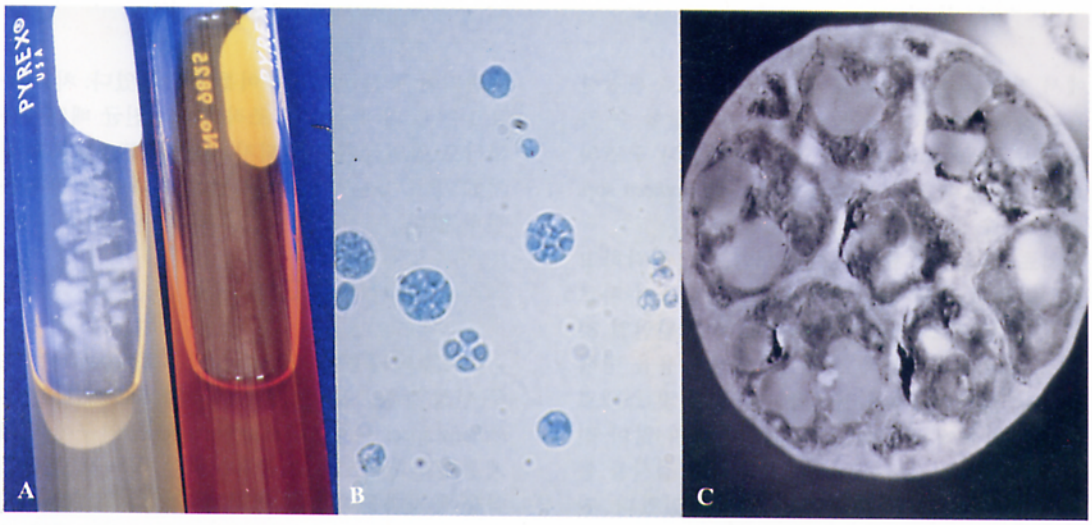

Fig. 3. A: Fungal colonies were noted on SDA media at room temperature after 3 days (left), but the growth of these colonies was completely inhibited by cyclohexamide (right), **B:** Lactophenol cotton blue stain of the organisms from colony on SDA media showed many characteristic sporangia containing endospores, **C:** Electron microscopic finding of the organisms from colony revealed sporangia with endospores with a single-layered wall (×7,000).

성 검사에서는 25℃에서는 잘 자랐으나 37℃에서는 성장이 억제되었다. 당대사 실험에서는 ID32 kit를 이용하여 glucose, galactose, glycerol, trehalose는 동화하였지만 sucrose는 동화하지 않는 결과를 관찰하였다.

전자현미경적 소견: 병변 조직과 배양된 집락

Table 1. Clinical summaries of reported Korean cases

	Our case	Kim ST[4]	Yang JK[5]	Kim JA (1)[6]	Kim JA (2)[6]
Species	*P. wickerhamii*	*P. wickerhamii*	*P. wickerhamii*	*P. wickerhamii*	*P. wickerhamii*
Sex/Age	F/88	F/55	F/80	F/62	F/45
Site	forearm	ankle	forearm	forearm	cheek
Skin finding	ulcer, pustule	papule, lichenified plaque	eczematous plaque, ulcer	papule, pustule	pustule, plaque
Underlying condition	old age degenerative joint disease	triamcinolone intralesional injection	old age	bronchial asthma (longterm steroid use) DM	topical steroid longterm use
Treatment	itraconzole 200 mg/d for 1 week fluconazole 400 mg/d for 3 weeks itraconazole 400 mg/d for 1 week surgical debridement	itraconazole 200 mg/d for 8 weeks fluconazole 200 mg/d for 4 weeks	itraconazole 200 mg/d for 4 weeks	itraconazole 200 mg/d for 6 weeks	itraconazole 200 mg/d for 12 weeks amorolfine cream 0.25%

에서 직접 채취한 균체를 전자현미경으로 관찰한 결과 endospore를 포함한 sporangia를 관찰할 수 있었으며, endospore 내의 투명한 타원형의 구조의 amyloplast가 관찰되어 진균이 아닌 *Prototheca* spp. 임을 알 수 있었다 (Fig. 3C).

치료 및 경과: 처음에는 봉소염으로 생각하고 전신적으로 항생제를 투여하였으나 반응이 빠르지 않아 알레르기성 접촉피부염이 선행원인일 것으로 생각하고 전신적 스테로이드제 사용을 병행하였다. 1주일 가량의 전신적인 항생제 및 스테로이드제 치료에 병변의 호전이 완전하지 않아 진단을 위해 조직검사를 시행하였다. 조직검사를 통해 피부 프로토테카증으로 진단할 수 있었다. 진단 후 경구 itraconazole 치료 (200 mg/day로 1주간)를 시작하였으나 점차 농포형성이 현저하여지고 주병변이 붉은색 판에서 궤양, 농포 등으로 변해가므로 정맥내 fluconazole 투여 (400 mg/day로 3주간)와 외과적 변연절제술 (3회)을 병행하였다. 이후 더 이상의 농포형성은 없이 피부병변은 서서히 호전되었으나 (Fig. 1B), 간효소치가 상승하여 경구 itraconazole 주기요법으로 바꾸어 400 mg/day로 1주일간 치료하였으나 병변은 임상적으로 호전되어 항진균제의 투여를 중단하였다. 치료 종료 1주 후 다시 실시한 조직검사와 진균 배양검사에서도 원인균은 검출되지 않았다 (Fig. 1C). 현재 치료 종료 1년 9개월이 지났으나 재발의 징후는 전혀 없다.

고 찰

프로토테카증은 *Prototheca*에 의해 유발되는 드문 만성 질환으로 진균증으로 분류되고 있다. *Prototheca* species는 현재 ribosomal RNA 연구에 의해 계통발생학적으로 진균류보다는 청녹색 조류와 식물에 가까운 것으로 알려지고 있다[10]. 그러나 진균배양배지에서 잘 자란다는 점과, 항진균제의 치료에 잘 반응한다는 점 등의 이유로 진균연구가들에 의해 주로 다루어지고 있다. 프로토테카증은 세계적으로 보고가 있었고 국내에서도 이미 4증례가 보고된 바 있다 (Table 1)[1~6]. 인체 감염은 창상부위에 직접 접촉이 되어 발생되며, 50% 이상의 증례에서 장기이식, 혈액 또는 내부장기 악성종양, 부신피질 호르몬제 장기투여, 당뇨 등을 가진 숙주에서 발생되는 것으로 보고되어 있으나

일부에서는 건강한 사람에서도 감염되는 것이 보고되었다[3]. 본 증례에서는 환자가 88세의 고령이었고, 퇴행성 관절질환과 노인성 소양증으로 간헐적인 항히스타민제 복용 또는 국소 부신피질 호르몬제를 도포하였고, 바닷가에 거주하여 해수욕을 자주 즐겼다는 과거력을 가진 것이 이 질환의 발병과 연관되었을 것으로 사료되었다. 국내 다른 보고에서도 부신피질 호르몬제 투여와 고령이 연관된 경우가 많았다. 또한 국내 보고 예는 모두 여성인 것이 특징적이다.

프로토테카증의 임상양상은 피부병변 또는 팔꿈치의 점액낭염으로 나타난다[8]. 피부병변은 임상양상이 매우 다양해서 구진, 판, 습진양 병변 또는 궤양 등이며, 사마귀양이나 포진양의 양상을 보이는 경우도 있다[1]. 국내에서 보고된 다른 증례도 대개 구진, 농포, 판, 궤양 등의 양상을 보였으나 본 증례에서는 농포와 궤양이 더 심한 임상양상을 나타내어 다양한 임상양상에 대하여 좀 더 많은 증례에 대한 고찰이 있어야 할 것으로 생각하였다. 피부 프로토테카증은 임상적으로는 진단이 용이하지 않으나 조직검사나 배양검사를 통해 비교적 쉽게 원인균을 알 수 있다. *Prototheca*는 조직이나 배양된 균주의 집락에서 endospore를 포함하는 전형적인 sporangia를 관찰할 수 있으며, 조직에서는 PAS, GMS 등의 염색으로 *Prototheca*를 뚜렷이 관찰할 수 있다[6]. 간혹 *Blastomyces dermatitis, Cryptococcus neoformans, Paracoccidiodes brasiliensis* 등과 감별을 요하는데, 본 증례에서도 *Cryptococcus neoformans*와 alcian blue 염색으로 감별할 수 있었다. *Prototheca* species에는 *P. wickerhamii, P. zopfii, P. stagnora* 등이 있는데 이 중 인체 감염에 관여하는 것으로 *P. wickerhamii, P. zopfii* 등이 알려져 있다[8]. 본 논문의 원인균은 집락의 육안 형태, 37℃에서의 성장 여부, 세포의 크기와 형태, ID32 kit을 이용한 sugar assimilation test 등을 통해 일본 Chiba 대학의 진균의학연구소에 보관되어 있는 표준균주와 비교하여 *P. wickerhamii*로 동정되었다.

피부 프로토테카증의 치료는 만족할 만한 표준치료법이 없으나 외과적 절제술, 경구 ketoconazole, 정맥내 amphotericin B 또는 oral tetracycline과의 병용요법 등이 효과적이었다는 보고가 있다[4]. 최근에는 itraconazole이나 fluconazole 등의 항진균제의 단독치료로도 좋은 효과를 얻은 경우가 보고되어, 본 증례에서도 진단 후 초기에 itraconazole (200 mg/day)을 경구로 1주간 단독 투여하였으나, 호전되지 않고 농포형성이 더욱 심해지며 궤양이 더욱 확대되어 국소적으로 외과적 변연절제술, KMnO4를 이용한 세척과 더불어 fluconazole (400 mg/day)을 3주간 정맥으로 투여하였다. 이후 간효소치의 상승으로 itraconazole을 주기요법으로 바꾸어 400 mg/day 용량으로 1주간 더 투여한 후 중단하였다. 병변이 국소적으로 국한되어 있는 경우에 외과적인 절제술이 도움이 되는 것으로 알려져 있으며[1], 본 증례에서도 항진균제의 단독 사용보다 농포성 병변 및 괴사조직에 대한 외과적 변연절제술을 병용하여 더 빠른 호전을 보이는 것을 관찰할 수 있어, 외과적인 치료를 병용한 것이 본 증례의 호전에 있어서 효과적이었던 것으로 생각하였다.

본 증례는 임상양상이 다른 증례에 비해 농포와 궤양 형성이 현저하였고, 조직검사, 특수염색, 진균배양검사, 전자현미경검사, 균동정 등 각종 검사에서 전형적인 피부 프로토테카증의 양상을 보였으며, 치료로 항진균제의 복합투여와 외과적 치료를 병행하였으므로 이에 보고하는 바이다.

< 감사의 말씀 >

본 증례의 확진을 위하여 일본 연수 중 진균학적 검사에 도움을 주신 서울 보라매 병원 피부과 김정애 교수에게 감사의 말씀을 전합니다.

참 고 문 헌

1. Woolrich A, Koestenblatt E, Don P, Szaniawski W. Cutaneous protothecosis and AIDS. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 920-924
2. Tang WYM, Lo KK, Fung KSC, Koehler A, Cheng AFB. Cutaneous protothecosis; report of a case in Hong Kong. Br J Dermatol 1995; 133: 479-482
3. Boyd AS, Langley M, King L. Cutaneous manifestation of protothecа infection. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 758-764
4. Kim ST, Suh KS, Chae YS, Kim YJ. Successful treatment with fluconazole of protothecosis developing at the site of an intralesional corticosteroid injection. Br J Dermatol 1996; 135: 803-806
5. Yang JK, Jang IG, Park YM, et al. A case of cutaneous protothecosis. Ann Dermatol 1996; 8:

206-210
6. Kim JA, Moon SE, Song KY. Two cases of cutaneous protothecosis. Ann Dermatol 1997; 9: 201-207
7. Rippon JW. Protothecosis and other algoses. In: Rippon JW, ed. Medical mycology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988; 723-728
8. Kwon-Chung KJ, Bernnett JE. Protothecosis. In: Kwon-Chung KJ, Bernnett JE, eds. Medical mycology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992; 785-794
9. Elgart ML. Unusual subcutaneous infections. Dermatol Clin 1996; 14: 105-111
10. Kwon-Chung KJ. Phylogenetic spectrum of fungi that are pathogenic to humans. Clin Infect Dis 1994; 19: S1-S7