

*Fonsecaea monophora*에 의한 색소분아진균증 1예

영남대학교 의과대학 피부과학교실¹, 동국대학교 의과대학 피부과학교실²

김병수¹ · 최진화¹ · 송승현¹ · 신동훈¹ · 최종수^{1†} · 서무규²

= Abstract =

Chromoblastomycosis Caused by *Fonsecaea monophora*

Byeong Su Kim¹, Jin Hwa Choi¹, Seung Hyun Sohng¹, Dong Hoon Shin¹,
Jong Soo Choi^{1†} and Moo Kyu Suh²

Department of Dermatology, College of Medicine, Yeungnam University¹, Daegu, Korea
Department of Dermatology, College of Medicine, Dongguk University², Gyeongju, Korea

Chromoblastomycosis is a chronic subcutaneous mycotic infections caused by dermatiaceous fungi. Clinically, chromoblastomycosis presents frequently with erythematous or nodular plaque. In Korea, 10 cases of chromoblastomycosis have been reported and *Fonsecaea pedrosoi* is the most common agent. A 61-year-old woman who was diagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 3 years ago, and had been treated with systemic corticosteroids and azathioprine, presented with pruritic, scaly erythematous plaques on the right forearm for 3 years. She had no history of trauma. Histological examination showed pseudoepitheliomatous hyperplasia, mixed granulomatous inflammatory cell infiltrate and multinucleated giant cells with sclerotic cells in the dermis. Tissue culture showed slowly growing, dark brown, velvety colony. DNA was extracted from the cultured colonies and the DNA sequence of the internal transcribed spacer (ITS) region of the clinical sample was matched for that of *Fonsecaea monophora*. The patient was treated with local heat therapy and topical terbinafine application.

[Korean J Med Mycol 2014; 19(1): 18-24]

Key Words: Chromoblastomycosis, *Fonsecaea monophora*

서 론

색소분아진균증 (chromoblastomycosis)은 흑색 진균 (pheoid or dematiaceous fungi)이 상처나 이물을 통해 체내 피하지방으로 침입하여 사마귀양 또는 유두종상의 육아종 병변을 보이는 만성

진행성 질환이다. 원인 균주로는 *Fonsecaea(F.) pedrosoi*가 가장 흔하며 그 외 *Cladophialophora(C.) carrionii*, *Phialophora(P.) verrucosa*, *Rhino-cladiella(R.) aquaspersa*, *Exophiala(E.) dermatitidis* 등이 있다¹. 이 질환은 열대와 아열대 지역에서 호발하고 다리에서 가장 많이 발생하며 대부분 외상의 과거력이 있다². 1990년 Ahn과 Lee³에 의

접수일: 2014년 1월 2일, 수정일: 2014년 1월 3일, 최종승인일: 2014년 3월 6일

†교신저자: 최종수, 705-717 대구광역시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 부속병원 피부과학교실

Tel: +82-53-620-3160, Fax: +82-53-622-2216, e-mail: jschoi@med.yu.ac.kr

Copyright©2014 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>

해 처음 국내에 보고된 이래 10예³⁻¹²가 보고되었으며, 이 중 3예가 *F. monophora*가 원인균이다¹³.

저자들은 면역억제제를 장기 복용한 61세 여자의 우측 전완에 발생한 *F. monophora*에 의한 색소분아진균증을 경험하고 드문 예로 생각하여 보고한다.

증 례

환 자: 백 OO, 61세, 여자

주 소: 우측 전완에 발생한 각질을 동반한 홍반성 판

현병력: 환자는 내원 3년 전부터 우측 전완에 약간의 소양감이 있는 각질을 동반한 홍반성 판이 발생하여 점점 커졌다고 하며, 내원 2주 전 기존 병변 옆에 쌀알 크기의 각질을 동반한 홍반성 구진이 발생하였다.

과거력 및 가족력: 3년 전부터 만성염증성탈수 초성 다발성신경병증으로 prednisolone (5~60 mg/day)과 azathioprine (150 mg/day) 장기 복용 중이



Fig. 1. Walnut sized erythematous scaly indurated infiltrating plaque and rice grain sized erythematous scaly papule on the Rt. forearm.

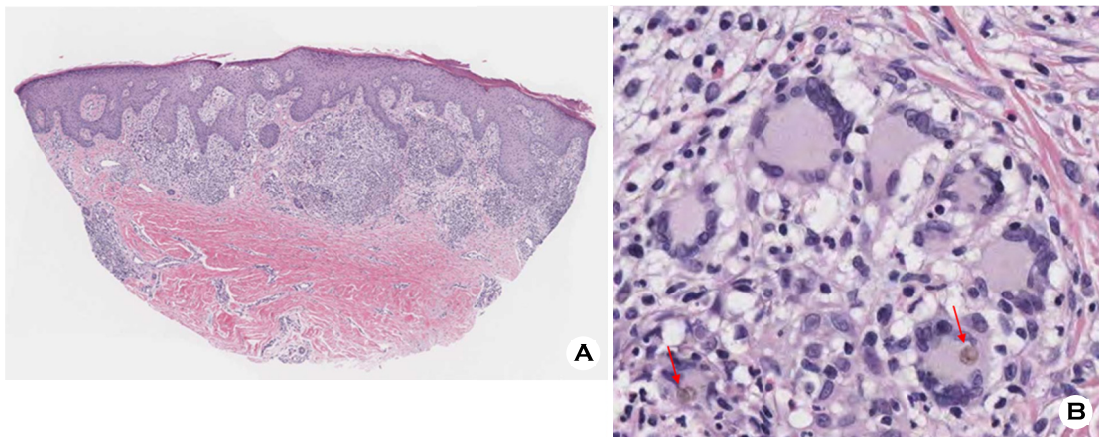


Fig. 2. (A) Pseudoepitheliomatous hyperplasia and granulomatous inflammation in the upper dermis (H&E, $\times 20$) (B) Dark brown, septated cells (arrow) with multinucleated giant cell in the upper dermis (H&E, $\times 200$).

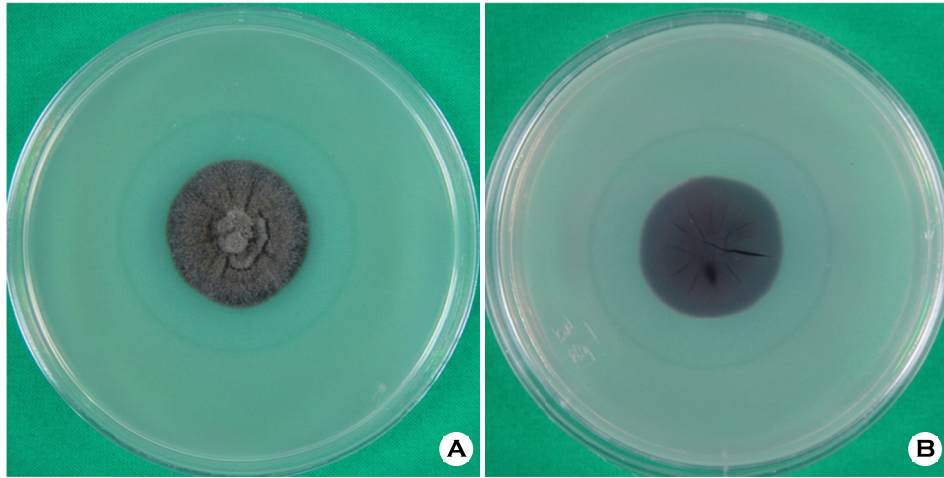


Fig. 3. A slow growing olivaceous black, velvety colony on Sabouraud dextrose agar at 25 °C after 2 weeks. (A) Front, (B) Back.

며 감상선기능저하증으로 약물 복용 중이었다. 과거에 병변부 외상을 입은 적은 없었다.

이학적 소견: 피부 병변 외 특기사항 없음.

피부 소견: 우측 전완에 3.0×3.0 cm 크기의 비교적 경계가 명확한 각질을 동반한 홍반성 판과 인접한 부위에 0.5×0.5 cm 크기의 각질을 동반한 홍반성 구진이 관찰되었다 (Fig. 1).

검사실 소견: 일반혈액검사 및 간기능 검사상 특이 소견은 없었다.

병리조직학적 소견: 위상피종성 과형성과 상부 진피의 육아종 형성이 관찰되었다 (Fig. 2A). 흑갈색의 경화세포 (sclerotic cells or fumagoid cells)와 함께 다수의 염증세포와 거대 다핵세포가 관찰되었다 (Fig. 2B).

진균학적 검사: KOH 검사상 균을 발견하지 못하였으나, 생검조직을 Sabouraud dextrose agar (SDA) 배지에서 2주간 25°C에서 배양한 결과 서서히 자라는 흑갈색의 벨벳 모양의 균 집락을 관찰할 수 있었다 (Fig. 3). 이 집락을 슬라이드 표본을 만들어 lactophenol-cotton blue 염색을 하여 현미경으로 관찰하였을 때 두꺼운 격벽을 가진 분생자병이 보였고, 분생자병의 원위부 말단에서 원통형 모양의 갈색 분생자가 다수 관찰되었다

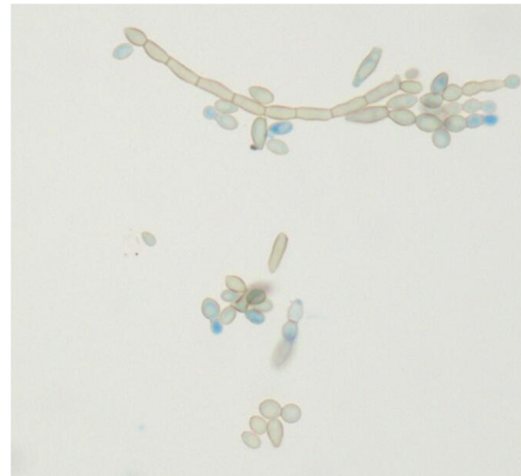


Fig. 4. Elliptical brownish conidia from spore chains (Lactophenol-cotton blue stain, × 400).

(Fig. 4).

분자생물학적 검사: 1차 배양된 집락을 순수 분리한 후 ribosomal RNA (rRNA)의 internal transcribed space (ITS) 염기서열 분석을 시행하였다. 얻은 염기서열을 GenBank에 등록하였고 (KF971355), BLAST 검색에서 *F. monophora* 5주 (GenBank accession number AB117977, AB117978,

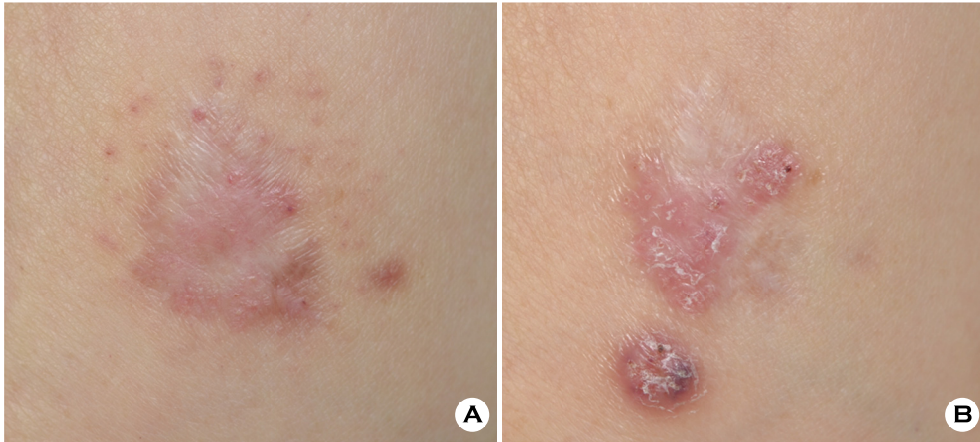


Fig. 5. (A) Clinical improvement of skin lesion after 6 weeks of treatment. Scales, erythema, and thickness were reduced. (B) Newly appeared erythematous scaled papule next to pre-existing lesion after 8 months.

AB240944, AY366927, KC614700)와 100% 일치하였다.

치료 및 경과: Itraconazole 200 mg으로 7일간 치료한 후 간기능의 이상 소견이 있어 중단 후 온열요법을 6주간 시행하였으며 병변부의 각질과 홍반이 감소하였다 (Fig. 5A). 이후 국소 terbinafine 도포만 1달간 시행하였고 자의로 치료 중단하였으며 8개월 뒤 기존 병변은 일부 재발하였고 인접하여 쌀알크기의 각질을 동반한 홍반성 판이 새로 발생하였다 (Fig. 5B).

고 찰

색소분아진균증은 흑색 진균에 의한 피부 감염증으로 주로 나무나 초목에 의한 외상을 통하여 체내에 침범한다. 외상을 입을 기회가 많은 농부가 환자의 80% 이상을 차지하며 하지에 호발한다¹⁴.

색소분아진균증은 역학적으로 전 세계에서 발생 가능하지만, 열대, 아열대 지방에서 가장 많다. 아프리카, 라틴 아메리카에서 가장 많으며 아시아에서도 자주 보고되나 북유럽, 미국에서는 드물게 발생한다¹. 남자에서 여자보다 발생비율이 높으며, 30세에서 60세 사이에 호발하는데, 이는

주로 근로환경에서 외상에 의한 감염 가능성이 높기 때문인 것으로 알려져 있다¹⁵.

흔한 원인균으로는 *F. pedrosoi*, *C. carrionii*, *P. verrucosa*, *R. aquaspersa*, *E. dermatitidis* 등이 있다. 국내에서는 현재 10예가 보고되어 있으며, 이 중 *Fonsecaea* spp. 7예^{4-9, 12}, *P. verrucosa* 1예¹⁰, *P. richardside* 1예¹¹, 그리고 원인균을 밝히지 못한 1예³가 있다 (Table 1). 본 증례에서는 *F. monophora*가 동정되었다. *Fonsecaea*는 rRNA ITS 염기 서열 분석을 이용하여 *F. pedrosoi*, *F. monophora*, *F. nubica*로 최근 재분류 되었다^{16,17}. *F. monophora*는 피부의 색소분아진균증 뿐만 아니라 뇌, 담도, 경부림프절에도 병변이 발생하지만, *F. pedrosoi*와 *F. nubica*는 색소분아진균증만을 유발한다. 본 증례에서는 다른 장기에 감염된 증후가 없었다.

임상적으로 병변은 소양감을 동반하지 않는 부드러운 표면의 작은 홍반성 구진으로 시작하여 주변 피부로 퍼져나간다. 수개월 혹은 수년 뒤 기존 병변 옆에 새로운 병변이 발생할 수 있다. 병변은 비교적 경계가 명확한 홍반성 판으로 진행하게 되며 수 주 동안 점점 커지며 이후 여러 양상을 보일 수 있는데, 모양과 임상양상에 따라 결절형, 사마귀양, 종양형, 반흔형, 림프관성 (스포트리콧양)의 다섯 가지로 분류할 수 있고, 이

Table 1. Clinical features and causative organisms of chromoblastomycosis in Korean dermatologic literatures

Year	Sex/ Age	Site	Skin lesion	Causative organism (subtype)	Previous immunosuppressant	Treatment
1990 ³	M/55	Lower leg	Verrucous plaque	Unknown	No	Excision, APB IV
1996 ⁴	F/58	Wrist	Erythematous plaque	<i>F. monophora</i> (B-2)	No	APB ILI
1997 ⁵	M/68	Dorsum of hand	Verrucous plaque	<i>F. pedrosoi</i>	No	ICZ
2000 ⁶	F/65	Forearm	Verrucous plaque	<i>F. monophora</i> (B-1)	Yes	Topical APB
2002 ⁷	F/56	Dorsum of hands	Deep ulcer	<i>F. monophora</i> (B-2)	Unknown	Excision, graft
2003 ⁸	M/54	Thigh	Erythematous plaque	<i>F. pedrosoi</i>	No	Terbinafine
2004 ⁹	F/52	Abdomen	Verrucous plaque	<i>F. pedrosoi</i> (A-1)	No	ICZ, excision
2005 ¹⁰	F/37	Chest	Erythematous plaque	<i>P. verrucosa</i>	No	APB IV, 5-flucytosine
2010 ¹¹	M/43	Lower leg	Erythematous plaque	<i>P. richardsiae</i>	No	ICZ, Terbinafine
2011 ¹²	M/39 [†]	Lower leg	Erythematous plaque	<i>F. pedrosoi</i> (A-1)	No	ICZ
This case	F/61	Forearm	Erythematous plaque	<i>F. monophora</i> (B-2)	Yes	ICZ, topical terbinafine, local heating

ICZ, topical terbinafine, local heating

APB, amphotericin B; ICZ, itraconazole; ILI, intralesional injection; IV, intravenous

[†]: a Thai worker living in Korea

들이 혼합되어 나타나는 경우가 가장 흔하다¹⁵. 색소분자진균증은 다리 (85%)에서 가장 흔히 발생하며 손, 팔, 체간, 엉덩이, 목, 얼굴 등 다른 노출부위에도 발생할 수 있고, 20% 미만에서 양측 팔과 다리를 침범하는 파종성 병변을 보인다².

진단은 KOH 검사에서 경화체 (sclerotic body) 를 발견하는 것이 진단에 도움이 되며 진균배양 검사에서 흑색 진균을 관찰하거나 동정함으로써 진단이 가능하다. 또한 조직생검을 통한 병리조직학적 소견에서 상피의 위상피증성 과형성과 이상각화증, 해면화가 관찰될 수 있으며 진피에서는 염증세포와 거대다핵세포로 구성된 화농성 또는 결절모양 육아종을 보일 수 있다. 그리고

특징적으로 미세농양 내부나 거대다핵세포 주변에서 경화세포가 관찰된다¹. 중합효소 연쇄 반응과 rRNA ITS를 이용하여 원인 진균을 정확하게 동정할 수 있다.

2004년 de Hoog 등¹⁶은 *F. pedrosoi*의 ITS region 염기서열 분석을 통해 group A, B로 분류하였으며 group A를 *F. pedrosoi*, group B를 *F. monophora* 라 하였다. 2007년 Yaguchi 등¹⁸은 *F. pedrosoi*의 ITS region, cytochrome *b* 유전자 염기서열 분석을 통해 group A-1, A-2, B-1, B-2, B-3로 세분화 하였으며 2010년 Najafzadeh 등¹⁷이 ITS region, *cdc42*, *tub1*, *act1* 유전자를 이용하여 group C를 새롭게 분류하였고 이를 *F. nubica*라 명명하였다. 본 증

례에서는 group B-1에 속하는 *F. monophora*가 동정되었다. 한국에서 분리된 색소분아진균증 유발 *Fonsecaea* spp.는 본 증례를 포함하여 8주 이었고, ITS 염기서열 분석을 시행한 6주 중 *F. pedrosoi*는 2주 (A-1 2주), *F. monophora*는 4주 (B-1 2주, B-2 2주) 이었다¹³. A-1 중 1주는 태국인에서 분리되었다¹². 따라서 한국인에서는 *F. monophora*가 더 많음을 알 수 있었다. 본 증례에서 분리된 *F. monophora* B-1 아형을 GenBank에서 5주 찾을 수 있었다. 이들은 폴란드, 브라질, 아르헨티나, 코스타리카 등에서 분리되었다. 본 환자는 외국여행을 한 적이 없으며 한국인 농부에서도 B-1 아형이 1주 발견된 것⁶으로 보아 이 균주가 한국의 토양에 존재할 것으로 추정한다.

치료는 대개 어려우며 저항성을 보이는 경우가 많다. 초기의 작은 병변에서는 넓은 범위의 절제술을 우선적으로 시행한다. 국소 병변일 경우 itraconazole 300 mg/day 또는 terbinafine 250 mg/day로 3개월 사용 후 외과적 절제술을 시행하며 그 이후 6~9개월 정도 더 약제를 사용하는 것이 추천된다. 그 외 5-fluocytosine, potassium iodide, isoniazid, vitamin D, amphotericin B 등이 사용된다. 국소 온열요법은 휴대용 난로 등을 이용하여 시행할 수 있는데, 적어도 6개월 이상 사용하여야 하며 40~42℃ 이상에서는 진균이 사멸되는 것을 이용한 치료이다^{19,20}. 본 증례에서는 1주간 itraconazole (200 mg/day) 사용 후 간기능 악화로 중단하였고, 썩뜸을 이용한 국소온열요법을 수 차례 시행하였으며 6주 뒤 병변이 호전되는 양상을 보였다. 이후 국소 terbinafine을 도포하며 치료 하던 중 자의로 중단하여 기존병변이 재발하였고 새로운 병변이 발생하였다. 환자는 현재 면역억제제를 복용하고 있으며 간기능 악화와 환자의 거부로 충분한 치료를 못하여 새로운 병변이 발생하였고 추후에도 재발할 가능성이 높다. 저자들은 우측 전완에 발생한 *F. monophora*에 의한 색소분아진균증을 경험하고, 원인 균주를 분자생물학적 방법으로 동정하였으며 문헌 고찰과 함께 보고한다.

REFERENCES

1. Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol* 2009;47:3-15
2. Torres-Guerrero E, Isa-Isa R, Isa M, Arenas R. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol* 2012;30:403-408
3. Ahn SK, Lee SN. A case of chromomycosis. *Korean J Dermatol* 1990;28:345-348
4. Seo MK, Sung YO, Yoon KS, Ha KY, Kim JR. A case of chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi*. *Korean J Dermatol* 1996;34:832-836
5. Kim HU, Son GY, Ihm CW. A case of chromoblastomycosis showing a good response to itraconazole. *Ann Dermatol* 1997;9:51-51
6. Kim SH, Oh SH, Choi SK, Lee YH, Yoon JH, Bang YJ, et al. Chromoblastomycosis treated with occlusive dressing of amphotericin B cream. *Kor J Med Mycol* 2000;5:144-149
7. Kang NK, Suh MK, Park SG, Song KY, Kim TH. A case of chromomycosis showing ulcerative lesions on dorsa of hands. *Korean J Dermatol* 2002;40:174-177
8. Lee CW, Sim SJ, Song KH, Kim KH. A case of chromoblastomycosis treated with terbinafine. *Kor J Med Mycol* 2003;8:26-29
9. Jun JB, Park JY, Kim DW, Suh SB. Chromoblastomycosis caused by *Rhinocladiella aquaspersa*. *Kor J Med Mycol* 2004;9:117-122
10. Park SG, Oh SH, Suh SB, Lee KH, Chung KY. A case of chromoblastomycosis with an unusual clinical manifestation caused by *Phialophora verrucosa* on an unexposed area: treatment with a combination of amphotericin B and 5-fluocytosine. *Br J Dermatol* 2005;152:560-564
11. Son YM, Kang HK, Na SY, Lee HY, Baek JO, Lee JR, et al. Chromoblastomycosis caused by *Phialophora richardsiae*. *Ann Dermatol* 2010;22:362-366

12. Kim DM, Hwang SM, Suh MK, Ha GY, Choi GS, Shin JH, et al. Chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi*. *Ann Dermatol* 2011;23:369-374
 13. Lim SW, Suh MK, Kang GS, Ha GY, Kim H, Choi JS, et al. Molecular phylogenetics of *Fonsecaea* strains isolated from chromoblastomycosis patients in South Korea. *Mycoses* 2011;54:e415-420
 14. Bonifaz A, Arenas R, Estrada R. Chromoblastomycosis. In: Arenas R, Estrada R, editors. *Tropical dermatology (Vademecum)*. Landes Bioscience, 2001;68-71
 15. Cardoso de Brito A, Tying S, Lupi O, Hengge U. Chromoblastomycosis. In: Tying SK, Lupi O, Hengge UR, editors. *Tropical dermatology*. 1st ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2006;203-205
 16. De Hoog GS, Attili-Angelis D, Vicente VA, Van Den Ende AH, Queiroz-Telles F. Molecular ecology and pathogenic potential of *Fonsecaea* species. *Med Mycol* 2004;42:405-416
 17. Najafzadeh MJ, Sun J, Vicente V, Xi L, Van Den Ende AH, De Hoog GS. *Fonsecaea nubica* sp. nov, a new agent of human chromoblastomycosis revealed using molecular data. *Med Mycol* 2010;48:800-806
 18. Yaguchi T, Tanaka R, Nishimura K, Udagawa S. Molecular phylogenetics of strains morphologically identified as *Fonsecaea pedrosoi* from clinical specimens. *Mycoses* 2007;50:255-260
 19. Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saul A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. *Mycoses* 2001;44:1-7
 20. Tagami H, Ohi M, Aoshima T, Moriguchi M, Suzuki N, Yamada M. Topical heat therapy for cutaneous chromomycosis. *Arch Dermatol* 1979;115:740-741
-