

*Sporothrix globosa*에 의해 발생한 안면부 고정형 피부 스포로트릭스증 1예

영남대학교 의과대학 피부과학교실¹, 동국대학교 의과대학 피부과학교실²

김준균¹ · 유문형¹ · 김연웅¹ · 김병수¹ · 신동훈¹ · 최종수^{1†} · 서무규²

= Abstract =

A Case of Fixed Cutaneous Sporotrichosis Caused by *Sporothrix globosa* on the Face

Joon Goon Kim¹, Moon Hyung You¹, Yeon Woong Kim¹, Byeong Su Kim¹,
Dong Hoon Shin¹, Jong Soo Choi^{1†} and Moo Kyu Suh²

Department of Dermatology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea¹
Department of Dermatology, College of Medicine, Dongguk University, Gyeongju, Korea²

Sporotrichosis is a chronic cutaneous fungal infection caused by *Sporothrix* (*S.*) *schenckii* complex. Fixed cutaneous sporotrichosis is one of the three subtype of sprotrichosis and accounts for 20% of total sporotrichosis cases. However, the incidence of total sporotrichosis cases is decreasing recently due to improvement of personal hygiene and industrialization. A 60-year-old woman presented to the hospital with multiple erythematous papules and ulcers on left cheek for 5 months. Histopathologic examination revealed chronic granulomatous inflammation and immunohistochemical staining was positive for GMS and PAS stain. The fungal culture on Sabouraud dextrose agar showed grayish dark brown colonies and the sequences of ribosomal DNA internal transcribed spacer region of clinical sample was 100% similarity with *S. globosa*. The patient was treated with oral itraconazole 200 mg daily and topical ketoconazole cream for 3 months. At that time after this treatment, skin lesion was almost cured and recurrence is not observed to date. [Korean J Med Mycol 2016; 21(2): 52-58]

Key Words: Fixed cutaneous sporotrichosis, *Sporothrix globosa*

서 론

스포로트릭스증 (sporotrichosis)은 자연계에 존

재하는 진균인 *Sporothrix* (*S.*) *schenckii* complex에 의해 발생하는 아급성 내지 만성적 심재성 진균 증으로 주로 피부를 침범하며, 피부 감염은 식물이나 토양과의 직접 접촉 또는 호흡기를 통한 균

Received: April 26, 2016, Revised: May 9, 2016, Accepted: June 21, 2016

[†]Corresponding author: Jong Soo Choi, Department of Dermatology, School of Medicine, Yeungnam University, 170, Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu, 42415, Korea.

Tel: +82-10-3829-3742, Fax: +82-53-620-4459, e-mail: jschoi@med.yu.ac.kr

Copyright©2016 by The Korean Society for Medical Mycology (pISSN:1226-4709, eISSN:2465-8278). 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>

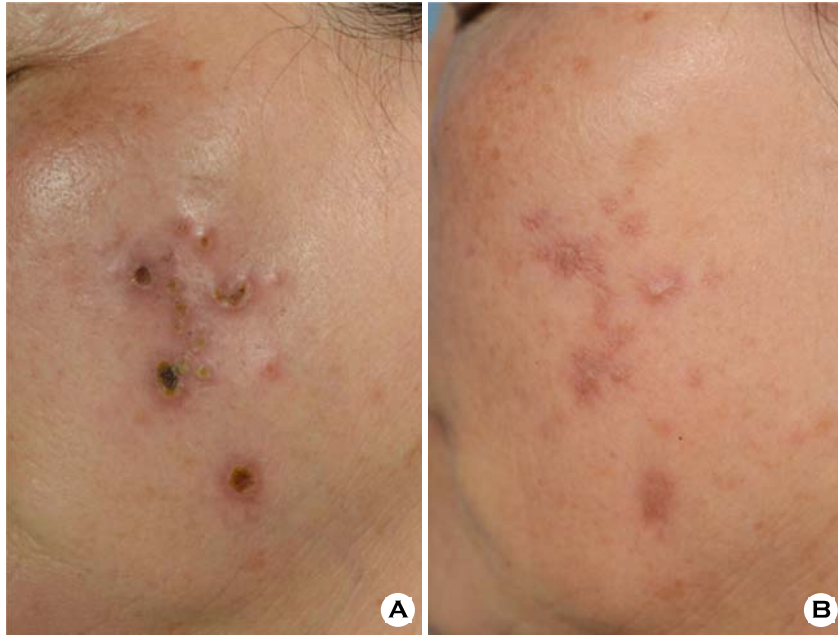


Fig. 1. (A) Multiple rice to pea sized erythematous maculopapule and ulcer with crust on the left cheek (B) Hyperpigmentation and scar on the left cheek after 3 months of treatment

의 흡입에 의한^{1,3}. 전신형, 림프피부형, 고정형의 임상형이 존재하며, 림프피부형이 75%로 가장 흔하고 고정형은 20% 정도이다⁴. Marimon 등⁵은 분자생물학적 방법과, 형태적 차이를 이용하여 *S. schenckii* complex에는 *S. schenckii*, *S. globose*, *S. brasiliensis*, *S. luriei*, *S. mexicana*, *S. pallida* (*S. albicans*) 6종이 있음을 밝혔다. 그 후에도 인체 감염을 일으키지 않는 더 많은 *Sporothrix* 종이 발견되었다. 원래의 *S. schenckii*를 *Sporothrix schenckii sensu stricto* (협의)로, 사람과 포유동물에 감염을 잘 일으키는 *S. schenckii sensu stricto*, *S. globose*, *S. brasiliensis*, *S. luriei*를 *Sporothrix schenckii sensu lato* (광의)로 부른다^{6,7}.

산업구조의 변화로 인한 농촌 인구 감소와 농업의 기계화 및 경제 수준의 향상으로 인해 개인 위생이 호전되어 스포로트리콕스증의 발생 빈도는 점차 감소하는 양상을 보이며, 특히 최근 10여년간의 발생빈도는 과거와 비교하여 현저히 감소하

였다⁸. 저자들은 국내 최초로 *S. globosa*에 의한 안면부 고정형 스포로트리콕스증을 보고한다.

증 례

환 자: 소OO, 60세, 여자

주 소: 왼쪽 뺨에 발생한 다발성 궤양성 구진과 결절

현병력: 내원 5개월 전에 왼쪽 뺨에 좁쌀크기의 단발성 홍반성 구진이 생겨 개인 의원에서 단순 피부염으로 국소 스테로이드 치료를 2개월 가량 받았으나 피부 병변이 더 생기고 궤양 형태로 변화하여 본원으로 내원하였다 (Fig. 1A).

과거력: 특기 사항 없었다.

가족력: 특기 사항 없었다.

피부 소견: 왼쪽 뺨에 좁쌀에서 완두콩 크기의 궤양성 구진과 결절이 관찰되었다.

이학적 소견: 경도의 소양증을 호소하였으며,

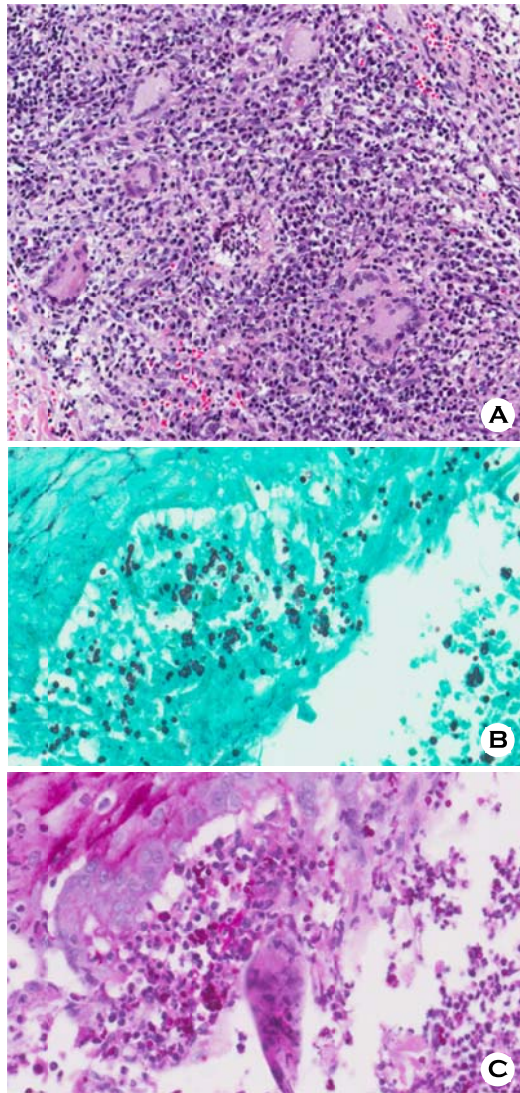


Fig. 2. (A) Granulomatous infiltration containing lymphocytes, histiocytes and giant cells was seen in dermis. (Ulcer lesion, H & E stain $\times 200$) (B) Many spherical yeast cells were seen in upper dermis. (GMS stain $\times 200$) (C) Positive to PAS stain spores in upper dermis (PAS stain $\times 200$)

통증과 압통은 호소하지 않았다.

병리조직학적 검사: 궤양 부위와 결절 부위에서 각각 조직검사 시행하였다. 시행한 조직검사에서 H&E 염색상 상부진피내 림프구, 조직구 및 거

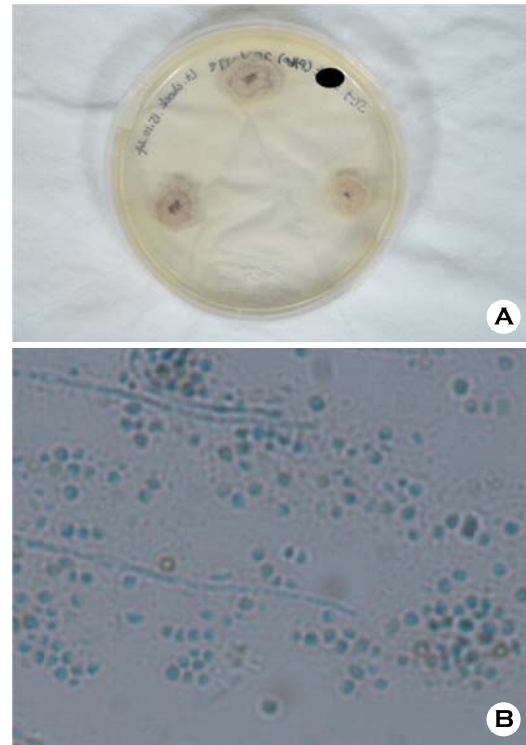


Fig. 3. (A) Slow growing, gray colored, velvety colonies on Sabouraud dextrose agar at 25°C for 2 weeks (B) Septate hyphae and clustered conidia (lactophenol cotton blue stain, $\times 400$)

대세포로 구성된 만성 염증성 육아종이 관찰되었고 (Fig. 2A), periodic-acid-schiff (PAS)와 Gomori methenamine silver (GMS) 염색 모두에서 포자를 관찰할 수 있었다 (Fig. 2B and 2C).

진균학적 검사: 피부 병변에서 실시한 KOH 검사에서는 음성이었고, 일부 조직을 Sabouraud 배지에 접종하였다. 25°C에 2주간 배양한 결과 회색 빛을 띄는 암갈색의 집락을 형성하였다 (Fig. 3A). 형성된 집락을 슬라이드 배양 후 lactophenol cotton blue로 염색하였으며, 현미경으로 관찰한 결과 분지된 균사의 측벽 또는 끝부분에 화분상의 분생자 집단이 관찰되었다 (Fig. 3B). 1차 집락을 순수 분리한 후 ribosomal DNA의 Internal transcribed spacer (ITS) 염기서열 분석을 시행하였다. 염기서

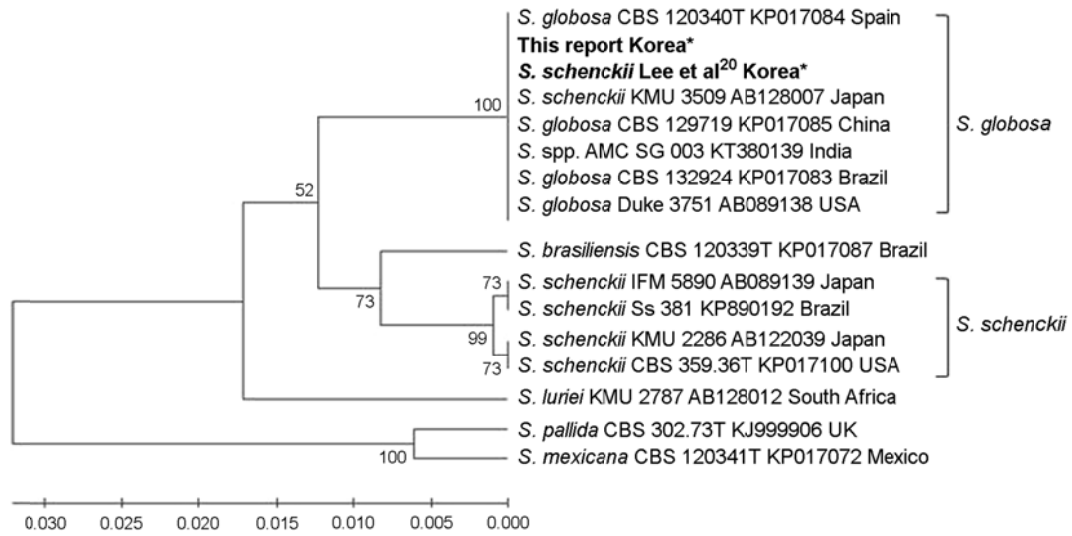


Fig. 4. Phylogenetic relationships inferred using UPGMA of rDNA ITS sequences of 16 strains belonging to *Sporothrix schenckii* complex. Number close to the branches represent indices support based on 1,000 bootstrap replications. The evolutionary distances were computed using the Kimura 2-parameter method and are in the units of the number of base substitutions per site. All ambiguous positions were removed for each sequence pair. Evolutionary analyses were conducted in MEGA6.

*Reported in Korea

열을 BLAST 검색한 결과 *S. globosa*와 100% 일치 소견을 보였다 (GenBank accession number KP-017085, AB128007, KT380139) (Fig. 4).

치료 및 경과: 전신적 항진균제 (itraconazole 100 mg BID) 복용 및 국소 항진균제 (ketoconazole) 하루 2회 도포로 2개월 간 치료하였으며, 경미한 색소침착 및 반흔만 남아있고 새로운 병변은 생기지 않아 치료 종료하였으며, 치료 시작 후 3개월이 지난 현재까지 재발하지 않고 있다 (Fig. 1B).

고 찰

스포로트리콕스증은 1898년 Schenck⁹에 의해 처음으로 보고된 심재 진균 감염증으로 피부 피하조직 및 여러 장기를 침범하며 원인균은 *S. schenckii* complex이다. *S. schenckii* complex는 자연계에 널리 존재하는 진균으로 주로 토양과 부패한 야채류에서 발견되지만, 나무, 식물 가지, 동물 등에서도

발견된다¹⁰. 감염경로는 대부분 외상에 의해 원인균이 피부에 접촉되어 발생하지만 드물게 감염된 동물이나 인간과의 접촉 또는 호흡기를 통한 균의 흡입에 의해 발생하며, 면역 저하 환자에서도 발생할 수 있다^{10,11}. 최근에는 *S. schenckii*를 단일종으로 보지않고 분자생물학적 특성에 따라 *S. pallida* (formerly pallida), *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. luriei*, *S. schenckii sensu stricto*¹²로 세분하였다.

스포로트리콕스증은 임상적으로 감염경로와 양상에 따라 림프피부형, 고정형, 전신형으로 분류한다¹¹. 가장 흔한 형태인 림프피부형은 무통성의 단단한 결절 또는 궤양이 원발 병소에서 발생하여 림프 주행경로를 따라 염주모양의 결절과 궤양을 일으킨다. 고정형은 두 번째로 흔한 형태로, 림프관 침범 없이 균 접촉 부위에 발생하며 하지보다 상지에 2배 정도 흔하고, 소아와 청소년에서는 얼굴에 가장 흔히 발생한다. 병변은 궤양형, 침윤형, 홍반성 판 또는 인설성 반, 구진 등으로 다양해

오진하기 쉽다¹¹. 전신형은 2곳 이상의 다른 해부학적 부위를 침범하는 3개 이상의 피부 병변으로 정의되며, 초기 병소 발생 후 자가접종이나 혈행성으로 전파되어 림프관의 주행과는 무관하게 전신에 감염을 일으킨다¹³.

임상적 의심이 조기 진단에 가장 중요하며¹³, 스포로트릭스증을 의심하기 위해 자세한 병력 청취가 중요하다. 본 증례는 건강한 노인 환자에서 사지가 아닌 얼굴에서 병변이 발생하였으며, 본인이 기억하는 외상력이나 동물 접촉력이 없었고, 최근 스포로트릭스증의 발병률이 매우 감소하였기에 개인병원에서 정확한 진단 및 치료가 지연되었던 것으로 추측한다. 스포로트릭스증 진단 후 재차 환자에게 병력에 관한 질문을 하였을 때 환자가 가지와 고추를 온실재배 한다는 것을 알 수 있었다. 저자들은 환자가 농사를 하던 중 나뭇가지에 외상을 입어 감염된 것으로 추측하였다.

확진은 배양검사를 통한 진균의 증명으로 할 수 있으며 이외에도 임상 및 조직검사, PAS 또는 GMS 염색, Sporotrichin 반응검사 등이 진단에 도움이 된다. Sabouraud 배지에 접종 후 25°C에 배양하면 균사형의 집락을 확인할 수 있고, 37°C에서 배양하면 효모형의 집락을 확인할 수 있다. 배양된 집락을 현미경으로 관찰하면 분지된 격벽이 있는 가느다란 균사의 측벽 혹은 첨단부에 포도송이 모양 또는 화분상의 분생자 집단을 확인함으로써 진단할 수 있다¹¹. 본 증례에서도 Sabouraud 배지에서 25°C로 2주 간 배양된 집락에서 회색빛을 띄는 암갈색의 집락을 볼 수 있었다. Lactophenol-cotton blue로 염색하여 현미경으로 관찰한 결과 분지된 격벽이 있는 균사와 포도송이 모양의 분생자 집단을 확인할 수 있었다. Ribosomal DNA ITS 염기서열이 *S. globosa*와 100% 일치하여 스포로트릭스증으로 진단할 수 있었다.

분자생물학적 동정에 의하면 아시아 지역에서 보고된 *S. schenckii* complex 대부분은 *S. globosa*이었다. Ishizaki 등¹⁴은 일본에서 분리된 임상분리주 357주를 대상으로 mitochondrial DNA 분석을 하여 group B (*S. globosa*) 95.8%, group A (*S. schenckii*)

4.2%이었다고 보고하였다. 중국의 여러 지역, 특히 동북지방을 중심으로 스포로트릭스증 환자가 많이 발생하고 있으며, 원인균은 모두 *S. globosa*이었다^{15,16}. 인도에서는 대부분 *S. globosa*이었고 *S. luriei*가 일부 발견되었으며 태국에서는 모두 *S. globosa*이었다^{6,17}. 아시아에서 발견되는 균종은 대부분 *S. globosa*이고 중국의 모든 균주가 *S. globosa*인 것으로 보아 동북아시아에서 유럽으로 퍼졌을 것으로 추정할 수 있다.

Lee 등¹⁸은 한국에서 *Sporothrix*에 대한 최초의 분자생물학적 연구를 보고하였다. Random amplified polymorphic DNA (RAPD)를 이용한 비교에서 한국의 임상균주 10주 중 8주는 표준균주인 *S. schenckii* ATCC 6243과 동일하였으며 2균주는 달랐다고 하였다. 이는 *S. schenckii*와 *S. globosa* 두 가지 균종이 모두 한국에 존재할 가능성을 의미하지만 RAPD와 ITS 염기분석을 직접 비교하기는 힘들다. Ishizaki 등¹⁹은 mitochondrial DNA 분석을 이용하여 한국, 중국, 스페인에서 분리된 모든 균주가 group B (*S. globosa*)라고 보고하였다. Lee 등²⁰은 한국에서 보고된 논문 중에서 최초로 ITS 염기서열을 보고하였고, MEGA6로 염기서열을 재분석한 결과 본 증례와 100% 동일하여 *S. globosa*임을 알 수 있었다. 따라서 한국에서 발견된 균주는 본 증례를 포함하여 모두 *S. globosa*이었다. 한국에서 발견되는 균주가 모두 *S. globosa*일지 *S. schenckii sensu stricto*도 있을지 추가적인 연구가 필요하다.

고정형 스포로트릭스증의 조직학적 소견은 초기의 원발 피부 병소에서 호중구 등으로 구성된 비특이적인 염증세포의 침윤만이 관찰된다. 병변이 진행하여 융기된 경계나 사마귀양 병소가 형성되면 표피는 위상피종성 과형성과 표피내 농양을 보이고 진피에는 림프구, 형질세포로 구성된 염증세포의 침윤 속에 작은 농양, 별모양소체 (asteroid body)가 보이는 작은 육아종 등이 관찰된다. 병변이 더욱 진행하면 육아종의 중심은 호중구로 이루어진 화농성 구역, 조직구와 거대세포로 구성된 결핵양 구역, 그리고 그 주변의 림프

구와 형질세포로 구성된 세 구역으로 나뉘는 염증세포의 배열이 나타나며, 생검에서 *S. schenckii* complex가 관찰되는 경우는 드물다¹¹. 본 증례에서는 구진 부위와 궤양 부위 두 곳에서 조직검사를 시행하였으며, 두 곳 모두에서 상부진피내 림프구, 조직구 및 거대세포로 구성된 만성 염증성 육아종이 관찰되었으나, 위상피증성 과형성은 궤양 부위에서만 확인할 수 있었다. GMS와 PAS 검사에서도 두 곳 모두 양성 소견을 보였으며, 궤양 병변에서 더 저명한 소견을 보여, 궤양 병변에서 조직검사를 시행하는 것이 진단에 더 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

스포로트릭스증은 자연 관해가 매우 드물어 대부분의 환자는 치료를 필요로 한다. 스포로트릭스증의 치료에 대해 잘 설계된 연구는 없으나 전통적으로 피부형에는 KI 포화용액, 피부외형에는 amphotericin B를 이용하였다. 그 외에도 terbinafine, flucytosine, 국소온열요법, 외과적 절제술과 같은 다양한 치료가 있으며, azole 계통인 fluconazole, ketoconazole, itraconazole도 효과적인 것으로 알려져 있다¹³. 본 증례의 경우에는 전신적 itraconazole 투여 및 국소 ketoconazole을 도포하여 병변의 호전을 보였으며 치료 후 3개월이 지난 현재까지 재발하지 않았다.

저자들은 *S. globosa*에 의한 성인의 안면부의 고정형 스포로트릭스증을 진균 배양 및 PCR로 확인하여 치료하였다. 일반적 치료에 반응하지 않고, 오래 지속되며, 병변이 악화되는 경우 진균 감염을 의심하고 초기에 진균학적 검사를 시행하여야 할 것으로 생각한다.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Dahl BA, Silberfarb PM, Sarosi GA, Weeks RJ, Tosh FE. Sporotrichosis in children. Report of an epidemic. JAMA 1971;215:1980-1982
2. Goncalves AP. Geopathology of sporotrichosis. Int J Dermatol 1973;12:115-118
3. Schwarz J, Kauffman CA. Occupational hazards from deep mycoses. Arch Dermatol 1977;113:1270-1275
4. James WD, Berger T, Elston DM, Neuhaus IM. Andrew's diseases of the skin. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders 2015:309
5. Marimon R, Cano J, Gene J, Sutton DA, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new sporothrix species of clinical interest. J Clin Microbiol 2007;45:3198-3206
6. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. Med Mycol 2015;53:3-14
7. Zhou X, Rodrigues AM, Feng P, Hoog GS. Global its diversity in the *Sporothrix schenckii* complex. Fungal Diversity 2013;66:153-165
8. Lee JC, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW, Jun JB, Suh SB, et al. A study on the 71 cases of sporotrichosis over 38 recent years (1968-2005). Korean J Dermatol 2008; 46:50-54
9. Schenck RB. On refractory subcutaneous abscess by fungal possibly related to sporotricha. Bull John Hopkins Hosp 1898;9:286
10. Park HS, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH. Clinical analysis of the 118 cases of sporotrichosis over 42 years in Kwangju and Chonnam (1967-2009). Korean J Med Mycol 2011;16:172-178
11. Lee YH, Kim SH, Suh MK, Ha GY, Kim JR. Two cases of fixed cutaneous sporotrichosis. Korean J Med Mycol 2006;11:154-158
12. Oliveira MM, Almeida-Paes R, Gutierrez-Galhardo MC, Zancope-Oliveira RM. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. Rev Iberoam Micol 2014;31:2-6
13. Mahajan VK. Sporotrichosis: An overview and therapeutic options. Dermatol Res Pract 2014;2014:272376
14. Ishizaki H, Kawasaki M. Molecular epidemiology of *Sporothrix schenckii*. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi 2000;41:245-249

15. Liu TT, Zhang K, Zhou X. Molecular identification of *Sporothrix* clinical isolates in China. J Zhejiang Univ Sci B 2014;15:100-108
 16. Yu X, Wan Z, Zhang Z, Li F, Li R, Liu X. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates of clinical origin in northeast China. Mycopathologia 2013;176:67-74
 17. Ishizaki H, Kawasaki M, Anzawa K, Mochizuki T, Chakrabarti A, Ungpakorn R, et al. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* in India, Thailand, Brazil, Colombia, Guatemala and Mexico. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi 2009;50:19-26
 18. Lee JB, Kim M, Lee SC, Won YH, Kim YP. Analysis of random amplified polyorphic DNA (RAPD) for *Sporothrix schenckii* and related fungi. Korean J Med Mycol 2000;5:113-119
 19. Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M, Wu S, Lin J, Kim JA, et al. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* from China, Korea and Spain. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi 2004;45:23-25
 20. Lee H, Kim DY, Lee KH, Choi JS, Suh MK. Deformity of the earlobe caused by fixed cutaneous sporotrichosis in a pediatric patient. Int J Dermatol 2015;54:e187-189
-