

피부 사상균증 환자에서 Trichophytin에 대한 피부 면역 반응

한림대학교 의과대학 피부과학교실, 드림피부과*

김상석 · 이호균* · 이종주

=Abstract=

Cutaneous Immune Reactions to Trichophytin in Dermatophytosis

Sang Seok Kim, Ho Gyun Lee* and Chong Ju Lee

Departments of Dermatology, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea
Dream Dermatology and Laser Center*, Seoul, Korea

Background: The cell mediate immunity is of importance for the development of host resistance to dermatophytic infection.

Objective: The aim of this study was to estimate the clinical usefulness of purified trichophytin and to correlate cell mediate immunity to the clinical parameters of dermatophytosis, i. e. duration of infection, localization of infection and the type of dermatophyte involved.

Methods: For evaluation of cell mediate immunity in dermatophytosis, cutaneous immune reaction was measured in 102 patients with dermatophytosis (75 patients with chronic dermatophytosis and 27 patients with non-chronic dermatophytosis) by means of intradermal injection of purified trichophytin extracted from *Trichophyton(T.) mentagrophytes*.

Results: The results are summarized as follows:

Patients with chronic dermatophytosis were positive in 10.7% of cases, while 51.9% of the patients with non-chronic dermatophytosis showed positive delayed cutaneous reactions ($p<0.05$). Of the dermatophytes isolated, 81.4% of the patients were chronically infected by *T. rubrum*. Delayed cutaneous reactions occurred in infections with *T. rubrum* in only 17.1% of cases, but this difference was not statistically significant ($p=0.06$). Of the patients with tinea cruris, delayed cutaneous reactions were registered in 50%, but only in 15.1% those with tinea unguium ($p<0.05$). The significant difference in the rate of positivity in delayed reactions was not shown between the patients group with nail infection (15.1%) and the patients group without nail infection (28.6%). The rate of positivity in immediate and delayed reactions of the patients group in the multiple lesions (50%, 13.2%, respectively) was higher than that of the patients group in the single lesion (46.9%, 26.6%, respectively).

Conclusion: The present study reinforced the hypothesis that susceptibility to chronic dermatophytosis is related to a lack of cell mediate immunity to the infectious agents and clinically, purified trichophytin is good for the evaluation of host sensitization to dermatophyte antigens as well as cell mediate immunity in dermatophytosis. [**Kor J Med Mycol 6(3): 150-159**]

Key Words: Dermatophytosis, Trichophytin, Cutaneous immune reaction

†별책 요청 저자: 이종주, 134-701 서울시 강동구 길동 445, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 피부과학교실
전화: (02) 2224-2285, Fax: (02) 474-7913, e-mail: cjlee@hallym.or.kr

서 론

피부 사상균증은 피부 사상균에 의한 피부의 표재성 감염으로 이에 대한 인체의 면역 반응에 대해서는 많은 연구가 되고 있으며 균의 감염 후 획득하게 되는 세포매개면역이 주로 피부 사상균의 감염을 물리치는데 작용한다고 한다¹⁻³. 그러나 일부에서는 피부 사상균의 감염 후에도 세포매개면역이 유발되지 않고 즉시형 면역 반응만이 관찰되는데 이러한 현상은 특히 만성적인 *Trichophyton(T.) rubrum*에 의한 감염이 있는 경우에 대개 관찰할 수 있다^{4,5}. 다양한 방법을 통해 피부 사상균증 환자에서 세포매개면역 상태를 알아보기 위한 시도가 있었으며^{6,7} Multitest[®] CMI kit를 이용한 방법은 안전성과 편리성 때문에 임상에서 흔히 사용되고 있다. 하지만 인체의 피부 사상균에 대한 면역을 정확히 반영하느냐 하는 문제가 있으며^{8,9} 상품화된 trichophyton 항원이 정제된 trichophytin에 비해 양성율이 낮음이 보고되고 있다². 국내 문헌에는 정제된 trichophytin을 이용해 피부 사상균증 환자에서 세포매개면역 상태를 알아보기 위한 시도는 보고된 바 없다. 본 연구는 *T. mentagrophytes*에서 추출한 trichophytin의 피내주사 방법을 이용하여 피부 사상균증 환자에서 즉시형 피부 반응과 지연형 피부 반응을 관찰하고 유병 기간에 의한 만성과 비 만성 피부 사상균 감염간의 차이, 분리되는 균종에 따른 차이와 피부 사상균증의 각기 다른 임상 양상에 따른 피부 면역 반응의 성적을 비교하여 다양한 피부 사상균증에 대한 인체의 세포매개면역 상태를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 6월부터 2000년 5월까지 한림대학교 강동성심병원 피부과 외래를 방문하여 피부 사상균증으로 진단받은 환자중 KOH 도말검사와 배양검사에서 모두 양성인 102명 (남자 63명, 여자 39명)을 대상으로 하였다. 이들의 연령은 5~77세로 평균 40.2세 이었다. 원인균이 동정된 경우 중에 *Candida*가 동정된 예는 제외하였으며 현병력 및 과거력상 면역장애, 면역억제제 사용, 아토피 피부염, 당뇨병, 전신성 홍반성 낭창 및

만성질환이 있는 경우는 본 연구대상에서 제외하였다. 대조군은 본 연구에서 사용한 trichophytin에 대한 정상인의 면역 반응을 알아보기 위해 피부 사상균증의 현병력 및 과거력이 없는 정상 성인 10명 (남자 6명, 여자 4명)을 대상으로 하였으며 이들의 연령은 24~62세로 평균 30.5세 이었다.

2. 연구 방법

1) 진균검사

환자의 병변에서 채취한 인설을 20% KOH용액으로 진균도말검사를 시행하여 균사나 포자가 관찰된 양성인 경우에 진균배양검사를 시행하여 피부 사상균을 동정하였다. 배양검사는 Sabouraud's dextrose agar 사면배지와 Sabouraud's dextrose agar에 cycloheximide와 chloramphenicol이 첨가된 Mycosel 평판배지에 검체를 각각 접종하고 배양하여 집락의 육안적 형태와 분리 균주의 현미경적 특징을 통해 균종을 동정하였다. 중복감염의 경우 각각의 병변에서 배양을 시행하였으나 한 환자에서의 원인 균종을 모두 동일한 균종에 의한 것으로 생각하여 두 군데 이상에서 동일한 균종이 배양되면 그 균종을 원인 균으로 하였으며 어느 한 군데에서만 배양된 경우에는 그 균종을 원인 균으로 간주하였다.

2) Trichophytin을 이용한 피부 면역 반응 검사와 판정

배양검사를 통해 균 동정이 가능한 환자를 대상으로 trichophytin을 이용하여 즉시형 피부 반응과 지연형 피부 반응을 검사하였다. 본 연구에서 사용한 trichophytin은 *T. mentagrophytes*로부터 추출한 항원으로서 제조 방법을 요약하면¹⁰ 배양된 *T. mentagrophytes*에 포르말린을 가하여 살균하고 원심분리를 이용해 배양여액을 얻은 후 흐르는 물에 투석하여 1/10에서 1/20이 되도록 농축한 다음 5배 가량의 에탄올을 가하여 하룻밤 지나면 침전물이 생기는데 이것을 원심 분리 후 모아서 아세톤으로 3회의 세척과 원심분리를 반복한 후 탈수 건조하면 trichophytin 분말을 얻을 수 있다. 이렇게 정제된 trichophytin 분말을 trichophytin 0.1 mg/ml 농도가 되도록 식염수에 희석하여 피부 반응용 시약을 제조하였다. Trichophytin은 표준화 되어 있지 않으므로 제조된 항원의 특이성, 반응정도에 관하여 실험동물이나 정상 대조군을 통하여 적절한 용

량을 검토하여야 하는데 본 연구에서는 trichophyten 항원을 제공받은 일본 Kanazawa medical university의 용량을 기준으로 하였다¹⁰. 피부 면역 반응 검사는 시 약 0.1 ml를 환자와 대조군의 전박 내측에 피내주사 한 뒤 20분 후 및 48시간 후에 즉시형과 지연형 피부 면역 반응을 각각 관찰하였다. 피부 반응의 판정은 즉시형 피부 면역 반응의 경우 피내주사 후 20분 이내에 직경 10 mm 이상의 팽진이 발생한 경우를 양성으로 하였으며, 지연형 피부 면역 반응은 주사 48시간 후 홍반성 경결의 직경이 4 mm 이상일 경우에 양성으로 판정하였다.

3) 임상 양상의 비교 분석

환자군은 유병 기간에 따라 1년 이상 병변이 지속되거나 재발을 거듭하여 그 기간이 1년 이상 되는 경우에 만성 피부 사상균증으로, 그렇지 않은 경우를 비 만성 피부 사상균증으로 분류하였다^{2,8}. 피부 사상균 감염의 국소적 위치에 따라 병형 별로 구분하였으

며 두 군데 이상의 병변을 가진 경우 모든 병형을 기록하였고 족부백선에서는 임상 유형에 따라 기간형, 각화형, 소수포형으로 구분하였다. Trichophyten을 이용한 피부 면역 반응 검사 결과를 토대로 유병 기간에 따른 차이, 동정된 피부 사상균주에 따른 차이와 각 임상 유형별로 성적을 비교 분석하였다.

4) 통계학적 분석

통계 처리는 두 비교 대상간의 분석에는 χ^2 test를 사용하였으며 표본 수가 적을 때는 Fisher's exact test를 시행하였고 p-value 0.05 미만을 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 임상 및 균학적 관찰

1) 임상 유형별 분포

환자의 평균연령은 40.2세 였으며 남자 38.0세, 여

Table 1. Clinical data of patients with dermatophytosis identified by culture

	Patients			Duration of Disease		Dermatophytes Isolated				
	M	F	Total	Chronic	Non-chronic	TR	TM	MC	EF	TT
T. pedis	17	11	28	18	10	20	6	0	2	0
T. cruris	7	1	8	6	2	7	0	0	1	0
T. corporis	2	2	4	2	2	1	0	3	0	0
T. capitis	2	1	3	0	3	0	0	2	0	1
T. unguium	10	11	21	21	0	16	4	0	1	0
T. pedis + T. cruris	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
T. pedis + T. manuum	2	1	3	2	1	3	0	0	0	0
T. cruris + T. corporis	1	1	2	1	1	1	1	0	0	0
T. unguium + T. pedis	12	10	22	17	5	18	4	0	0	0
T. unguium + T. manuum	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0
T. unguium + T. cruris	3	0	3	2	1	2	1	0	0	0
T. unguium + T. pedis + T. manuum	2	0	2	1	1	2	0	0	0	0
T. unguium + T. pedis + T. cruris	1	1	2	2	0	2	0	0	0	0
T. unguium + T. pedis + T. corporis	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
T. unguium + T. pedis + T. cruris + T. manuum	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
Total	63	39	102	75	27	76	16	5	4	1

TR: *Trichophyton rubrum*, TM: *Trichophyton mentagrophytes*, EF: *Epidermophyton floccosum*, MC: *Microsporum canis*, TT: *Trichophyton tonsurans*

Table 2. Comparison of cutaneous reactivity to trichophytin in chronic and non-chronic patients

	Patients Tested (%)	Positive Cutaneous Reactivity		Dermatophytes Isolated				
		Immediate Reaction (%)	Delayed Reaction (%)	TR (%)	TM	MC	EF	TT
Chronic	75 (73.5)	39 (52.0)	8 ^c (10.7)	61 ^a (81.4)	9 (12.0)	1 (1.3)	4 (5.3)	0 (0.0)
Non-chronic	27 (26.5)	10 (37.0)	14 ^d (51.9)	15 ^b (55.6)	7 (25.9)	4 (14.8)	0 (0.0)	1 (3.7)

TR: *Trichophyton rubrum*, TM: *Trichophyton mentagrophytes*, EF: *Epidermophyton floccosum*, MC: *Microsporium canis*, TT: *Trichophyton tonsurans*

a: significantly greater than b ($p < 0.05$), c: significantly fewer than d ($p < 0.05$)

자 43.7세 이었다. 임상 유형별 분포는 족부백선 28명, 완선 8명, 체부백선 4명, 두부백선 3명, 조갑백선 21명, 족부백선과 완선의 중복감염 1명, 족부백선과 수부백선 3명, 완선과 체부백선 2명, 조갑백선과 족부백선 22명, 조갑백선과 수부백선 1명, 조갑백선과 완선 3명, 조갑백선과 족부백선, 수부백선의 중복감염 2명, 조갑백선과 족부백선, 완선의 중복감염 2명, 조갑백선과 족부백선, 체부백선의 중복감염 1명, 조갑백선과 족부백선, 수부백선 그리고 완선이 중복감염된 경우가 1명 이었다 (Table 1). 단일 병변에서는 족부백선이 가장 많았으며 조갑백선, 완선, 체부백선의 순이었으며 중복 감염의 경우 조갑백선과 족부백선의 중복감염이 가장 많았다. 조갑과 다른 부위에 중복감염된 경우는 조갑 백선으로 분류하여 처리하였다.

2) 유병 기간에 따른 분포

1년 이상 병변이 지속되거나 재발을 거듭하여 그 기간이 1년 이상 되는 만성 피부 사상균증 환자군이 75명으로 73.5%이었으며, 비 만성 피부 사상균증 환자 군의 경우가 27명으로 26.5%를 차지하였다 (Table 1). 유병 기간과 임상 유형간의 상관관계를 보면 조갑감염의 경우 만성 피부 사상균증 환자군에서의 빈도 (60.0%)가 비 만성 환자군 (29.6%) 보다 높게 나타났 으며 ($p < 0.05$, Table 1) 특히 조갑감염만 있는 경우는 21에 모두에서 만성 감염을 나타내었다.

3) 균학적 관찰

배양검사를 통해 동정된 균종은 *T. rubrum*이 76주 로 전체 균주의 74.5%를 차지해 가장 많았고 *T. mentagrophytes*가 16주로 15.7%를 차지하였다. 그 외에 *Microsporium(M.) canis*가 5주, *Epidermophyton(E.) floccosum*이 4주, *T. tonsurans*도 1주 동정되었다. 임상 유형별로 동정된 균주를 비교해 보면 체부백선과 두

부백선을 제외한 다른 병형에서는 *T. rubrum*이 가장 많이 동정되었으며 체부백선에서는 4명의 환자중 3명 (75%)에서 *M. canis*가 동정되어 체부백선의 가장 많은 원인 균주였고 두부백선에서는 *M. canis*가 2예 (67%), *T. tonsurans*가 1예 (33%)에서 동정되었다 (Table 1).

4) 유병 기간과 동정된 균종간의 상관관계

만성 피부 사상균증 환자군에서는 *T. rubrum*이 61명 (81.4%), *T. mentagrophytes*가 9명 (12%), *E. floccosum* 이 4명 (5.3%) 등의 순이었으며 비 만성 피부 사상균 증 환자군에서는 *T. rubrum*이 15명 (55.6%), *T. mentagrophytes*가 7명 (25.9%), *M. canis*가 4명 (14.8%) 등 의 빈도를 나타내었다. 만성 피부 사상균증 환자군에 서 *T. rubrum*의 동정율은 81.4%로 비 만성 환자군의 55.6%보다 높게 나타났다 ($p < 0.05$, Table 2).

2. Trichophytin에 대한 피부 면역 반응 검사 결과

1) 정상 대조군에서의 피부 면역 반응 성적

피부 사상균 감염의 현병력 및 과거력이 없는 10명 의 정상 대조군에서는 즉시형 피부 면역 반응과 지연 형 피부 면역 반응이 모두 음성으로 나타났다.

2) 만성, 비 만성 피부 사상균 감염과 피부 면역 반응 성적

즉시형 피부 반응은 만성 피부 사상균증 환자군에 서 39명 (52%)이 양성이었으며, 비 만성 피부 사상균 증 환자군에서는 10명 (37%)이 양성을 보여 만성 환 자군에서 약간 높은 양성율을 보였으나 통계학적 유 의성은 없었다 ($p > 0.05$). 지연형 피부 반응은 비 만성 환자군에서 14명 (51.9%)이 양성을 나타냈으나 만성 환자군에서는 8명 (10.7%)만이 양성을 보여 만성 피 부 사상균증 환자군에서 통계학적으로 유의하게 지연 형 피부 반응이 감소되어 있었다 ($p < 0.05$, Table 2).

3) 동정된 피부 사상균주에 따른 피부 반응 성적
*T. rubrum*이 동정된 76예 중 즉시형 피부 반응에 양성인 경우는 38예 (50%) 이었으며 지연형 피부 반응에 양성인 경우는 13예 (17.1%) 이었다. 16주가 동정된 *T. mentagrophytes*의 경우에는 즉시형 피부 반응이 10예 (62.5%)에서 양성이었으며 지연형 피부 반응은 6예 (37.5%)에서 양성을 보였다. *E. floccosum*은 2예 (50%)에서 지연형 피부 반응에 양성을 보였으며 즉시형 피부 반응은 1예 (25%)에서 양성이었다. *M. canis*가 동정된 경우에는 5명 모두에서 즉시형 피부 반응과 지연형 피부 반응이 관찰되지 않았다. *T. rubrum*이 동정된 경우 17.1%만이 지연형 피부 반응에 양성을 나

타내 다른 균주보다 낮은 양성율을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다 ($p>0.05$, Table 3).

4) 피부 사상균종의 임상 양상에 따른 피부 면역 반응 성적

임상 양상에 따른 피부 면역 반응 성적을 비교해 보면 조갑백선에서는 53명중 28명 (52.8%)이 즉시형 피부 반응에 양성을 나타냈으며 8명 (15.1%)이 지연형 피부 반응에 양성을 보였다. 족부백선에서는 즉시형 피부 반응과 지연형 피부 반응 모두에서 28명중 9명 (32.1%)씩 양성을 보여 차이가 없었으며, 완선에서는 8명 모두에서 즉시형 피부 반응에 양성을 보여 다른 병형에 비해 높은 양성율을 나타냈으며 ($p<0.05$) 지연

Table 3. Comparison of cutaneous reactivity to trichophytin in patients with dermatophytosis in respect of dermatophytes isolated

	Patients Tested (%)	Positive Immediate Reaction (%)	Positive Delayed Reaction (%)
TR	76 (74.5)	38 (50.0)	13 ^a (17.1)
TM	16 (15.7)	10 (62.5)	6 (37.5)
MC	5 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
EF	4 (3.9)	1 (25.0)	2 (50.0)
TT	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (100)
Total	102 (100)	49	22

TR: *Trichophyton rubrum*, TM: *Trichophyton mentagrophytes*, EF: *Epidermophyton floccosum*, MC: *Microsporum canis*, TT: *Trichophyton tonsurans*

a: statistically not significant by χ^2 test ($p=0.061$)

Table 4. Comparison of cutaneous reactivity to trichophytin in patients with dermatophytosis in respect of clinical types of dermatophytosis

	Patients Tested (%)	Positive Immediate Reaction (%)	Positive Delayed Reaction (%)
T. unguium	53	28 ^b (52.8)	8 ^b (15.1)
T. pedis	28	9 (32.1)	9 (32.1)
T. cruris	8	8 ^a (100)	4 ^a (50.0)
T. corporis	4	1 (25.0)	0
T. capitis	3	0	1 (33.3)
T. pedis + T. cruris	1	1 (100)	0
T. pedis + T. manuum	3	2 (66.7)	0
T. cruris + T. corporis	2	1 (50.0)	0
Total	102 (100)	49	22

T: Tinea, a: significantly greater than b ($p<0.05$)

Table 5. Comparison of cutaneous reactivity to trichophyton in patients with dermatophytosis in respect of localization of infection

	Patients Tested (%)	Positive Immediate Reaction (%)	Positive Delayed Reaction (%)	Chronic (%)	Non-chronic (%)
Skin	49 (48.0)	21 (42.9)	14 (28.6)	30 (67.3)	19 (32.7)
Nail	53 (52.0)	28 (52.8)	8 (15.1)	45 (84.9)	8 (15.1)

Table 6. Comparison of cutaneous reactivity to trichophyton in patients with dermatophytosis in respect of number of localization of infection

	Patients Tested (%)	Positive Immediate Reaction (%)	Positive Delayed Reaction (%)	Chronic (%)	Non-chronic (%)
Single	64 (62.7)	30 (46.9)	17 (26.6)	47 (73.4)	17 (26.6)
More than two	38 (37.3)	19 (50.0)	5 (13.2)	28 (73.7)	10 (26.3)

형 피부 반응도 4명 (50%)이 양성을 보여 비교적 높게 나타났으나 통계학적 의미는 없었다. 하지만 조갑백선의 지연형 피부 반응 성적과 비교해 보면 높은 양성율을 보였다 ($p < 0.05$, Table 4). 족부백선을 임상 유형에 따라 지연형, 각화형, 소수포형으로 분류하여 살펴 보았을 때 지연형 피부 반응의 경우 각화형은 9명중 2명 (22.2%)에서 양성을 보여 7명중 3명 (42.9%)이 양성인 소수포형이나 12명중 4명 (33.3%)이 양성을 보인 지연형과 유의한 차이는 없었다.

5) 조갑백선과 비조갑백선간의 피부 면역 반응 성적

조갑감염의 유무에 따라 환자를 분류해 보면 피부 사상균증이 피부에만 국한된 비 조갑백선 환자군의 경우가 49명 (48%), 조갑백선 환자군이 53명 (52%)으로 두 군이 비슷하였으며 지연형 피부 반응의 양성율에서도 비 조갑백선 환자군 (28.6%)과 조갑백선 환자군 (15.1%)간에 유의한 차이는 없었다 (Table 5).

6) 단일 병변 환자와 두 군데 이상의 병변을 가진 환자 사이의 피부 면역 반응 성적

단일 병변의 환자군과 두 군데 이상의 병변을 가진 복수 병변 환자군에서 즉시형 피부 반응 성적은 각각 단일 병변 환자군 46.9%, 복수 병변 환자군 50%로 차이가 없었으며, 지연형 피부 반응 성적에서는 복수 병변 환자군에서 13.2%의 양성율을 보여 26.6%의 단일 병변 환자군 보다 낮게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다 ($p > 0.05$, Table 6).

고 찰

세포매개면역은 피부 사상균 감염에 대한 인체의 방어 기전에 있어 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며 이는 *in vivo*에서 trichophyton에 대한 지연형 피부 면역 반응으로 나타난다^{1,3,6,11,12}. 즉 감염된 부위에 염증 반응을 유발시키게 되는데 이것이 감염의 확산을 저지하는 능력과 관련이 있다^{13,14}. T세포에서 유래된 사이토카인들은 지연형 면역 반응을 유발시키는데 Th1세포에서 생산되는 IFN- γ 가 주된 인자로 생각되며 Th1세포에서 유래되는 IL-2와 Th1/Th2세포에서 만들어지는 GM-CSF 역시 지연형 면역 반응에 기여하고 있다^{15,16}. 각질층에 존재하는 피부 사상균은 항원물질을 방출하고 이 항원이 각질층을 통해 대식세포나 Langerhans세포와 같은 항원제시세포에 표현되고 결국 T세포에 전달되게 된다. 그 후 T세포의 활성화와 분화가 유도되고 지연형 면역 반응이 발생한다. Th1세포는 IL-2를 분비하여 주변의 또 다른 Th1세포를 활성화시키고 IL-2는 Th1세포에서 IFN- γ 와 GM-CSF의 생산을 촉진시킨다¹⁵. IFN- γ 와 GM-CSF는 대식세포와 호중구를 끌어들이고 활성화시킨다. 활성화된 대식세포와 호중구는 산화성 대사물을 분비해 피부 사상균을 죽이게 된다¹⁶. IFN- γ , IL-2, GM-CSF는 trichophyton같은 항원에 대한 반응으로 피부 사상균증 환자의 말초혈액의 단핵구에서 생산이 증가되는 것

으로 생각된다. 또한 IFN- γ 는 *in vivo*에서 각질형성세포의 과증식을 일으킨다고 보고되어 있으며, 세포매개면역은 표피의 증식을 가속화시키며 그 결과 각질층 탈락에 의한 피부 사상균의 제거가 촉진된다¹³.

저자들은 trichophylin 항원을 이용하여 피부 사상균증 환자에서 즉시형 피부 반응과 지연형 피부 반응을 관찰하고 유발 기간에 의한 차이, 분리되는 균종에 따른 차이와 피부 사상균증의 임상 양상에 따른 피부 면역 반응의 성적을 비교하여 다양한 피부 사상균증에 대한 인체의 세포매개면역 상태를 알아보고자 하였으며 현재까지 Multitest[®] CMI를 이용해 만성 피부 사상균증 환자⁸와 정상 성인⁹에서 지연형 면역 반응을 측정하는 보고는 있으나 trichophylin 피내주사에 의한 즉시형, 지연형 피부 면역 반응의 관찰을 통한 세포매개면역 상태를 연구한 국내 문헌은 없었다. 본 연구에서는 *T. mentagrophytes*로부터 추출한 trichophylin을 이용하여¹⁰ 검사하였는데 피부 사상균증의 당단백질 항원은 공통 항원을 공유하며 trichophylin은 항원을 추출한 피부 사상균의 균종에 관계없이 일정 정도 교차 반응이 존재하는 것이 밝혀져 있으므로 본 연구에서 다양한 피부 사상균이 검출된 환자의 검사에서 *T. mentagrophytes*로부터 추출한 항원을 사용하여도 별 문제는 없다고 사료된다¹⁷. 또한 본 연구에서 사용한 trichophylin에 대한 정상인의 면역 반응을 알아보고자 시행한 대조군에서의 검사 성적에서도 즉시형, 지연형 피부 면역 반응 모두에서 음성을 나타내 피부 사상균증 환자의 세포매개면역 상태를 알아보는 데 문제가 없는 것으로 생각된다.

102명의 피부 사상균증 환자에서 동정된 균종을 보면 *T. rubrum*이 76주, *T. mentagrophytes*가 16주, *M. canis*가 5주, *E. floccosum*이 4주, *T. tonsurans*가 1주의 순이었으며 현재까지 보고된 바와 다르지 않았다^{14,18,19}.

피부 사상균증에서 trichophylin에 대한 지연형 피부 면역 반응은 감염 기간, 원인 균종, 감염 부위에 따라 다르게 나타난다고 하였다². 지연형 피부 면역 반응을 유도하는 능력은 원인 균에 따라 각기 다른데 대체로 염증변화를 일으키는 정도에 비례해서 동물 기호성 균인 *T. mentagrophytes*가 *T. rubrum*보다 감염 능력이 더욱 강하여 면역 반응을 쉽게 유도할 수 있음은 알려진 사실이다. Kaaman¹은 동일 균종에 의한 피부 사상균증이라도 감염 부위에 따라 감작되는 강

도가 다를 것을 보고하였는데 trichophylin 지연형 피부 면역 반응에서 족부백선은 33%, 완선은 44%, 조갑백선은 66%의 양성 반응을 보여 감염의 부위에 따른 면역학적 차이를 보여주었다. 이번 연구에서는 임상 유형별 차이에서 완선의 경우 즉시형 피부 반응이 8명 모두 (100%)에서 양성이고 지연형 피부 반응 역시 50%에서 양성을 나타내 조갑백선보다 높은 양성율을 보였으나 조갑백선의 경우 15.1%에서만 지연형 면역 반응에 양성을 보여 Kaaman¹이 보고한 66%와는 상당한 차이를 보였다. 족부백선을 임상 유형에 따라 지연형, 각화형, 소수포형으로 분류하여 살펴보면 지연형과 소수포형은 강한 지연형 면역 반응을 보이지만 각화형에서는 지연형 면역 반응이 약하게 나타나는데^{1,8,20,21} 이번 연구에서도 표본의 크기가 작아 의미 있는 비교는 할 수 없었지만 유사하게 나타났다. 이러한 결과에 대한 이유로 첫째, 신체 부위에 따른 국소적 요인의 차이가 면역계에 항원의 노출 정도를 다르게 조절함으로써 위와 같은 현상이 발생한다는 것이고 둘째, 완선의 경우는 서혜부 같은 얇고 습윤한 부위에서 쉽게 침투된 항원이 면역 반응의 유도를 용이하게 하기 때문으로 생각된다. 또한 서혜부에 모낭의 존재에 의해 항원의 침투가 촉진될 수 있다⁸. 조갑백선에서 완선과 피부 반응 성적의 차이를 보인 것은 만성 환자의 비율이 높았기 때문이라 생각되며 조갑백선과 비 조갑백선을 전체적으로 비교해 보면 지연형 피부 반응의 차이는 없었다. 단일 병변 환자군과 복수 병변 환자군의 피부 면역 반응 성적에서도 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않아 복수 병변 환자에서 세포매개면역이 더 감소해 있음을 발견할 수 없었다. 이와 같은 결과로 미루어 피부 사상균증에서 세포매개면역을 보이지 않는 경우 이러한 면역이상은 피부 사상균 항원에 대한 특이한 부분 면역장애로 생각되며 전신적인 면역 결핍을 의미하는 것이 아님을 추측할 수 있다^{8,17,20}.

*T. rubrum*에 감염된 환자는 대개 trichophylin에 대한 지연형 면역 반응이 잘 나타나지 않는데 이는 *T. rubrum* 감염에도 불구하고 균에 대한 세포매개면역이 적절하지 못하다는 것을 의미한다^{3-5,17,20,22}. 본 연구에서는 *T. rubrum* 감염 환자에서의 지연형 피부 반응이 다른 균종에 비해 통계적으로 유의하지는 않았으나 비교적 낮게 관찰되었다 ($p=0.06$). 이러한 현상은

T. rubrum 세포벽의 mannan이라는 성분이 지연형 면역 반응을 억제하기 때문인데 mannan은 균 총 질량의 20%를 차지하는 세포벽의 당단백질로 성장 중인 피부 사상균에서 분비된다^{22,23}. Mannan의 화학적 구성은 각 피부 사상균에 따라 다르며 이것이 여러 가지 피부 사상균에 의해 일어나는 염증 반응의 차이의 원인이라 생각된다. *T. rubrum*의 mannan은 *M. canis*보다 더 많은 탄수화물을 함유하며 서로 다른 분자량의 만노스 당단백질로 구성되고 유사분열물질에 의한 림프세포증식을 더 잘 억제하는 특징을 보였다^{17,20,24}. 또한 *T. rubrum*의 mannan은 지연형 면역 반응을 억제하는 이외에도 표피의 증식을 감소시켜 피부 사상균의 감염이 오래 지속되도록 하는 역할도 한다^{3,22}.

만성 피부 사상균증 환자에서 지연형 피부 면역 반응의 이상으로 반영되는 세포매개면역의 감소가 보고되고 있으며^{7,8,25} 본 연구에서도 만성 피부 사상균 감염군에서 지연형 피부 면역 반응이 낮은 빈도로 관찰되어 비 만성 감염보다 만성 감염에서 세포매개면역이 현저히 저하되어 있음을 확인하였다. 이는 만성 감염군에서 *T. rubrum*의 동정 빈도가 높게 나타남과 연관이 있는 것으로 사료된다. 피부 사상균 감염에서 체액성 항체의 면역학적 역할은 아직 불분명하며 많은 혈청학적 연구에서 피부 사상균 항원에 반응하는 항체의 존재가 밝혀지고 있으나 어떤 특성을 가진 항체인지는 거의 알려지지 않았으며 이러한 체액성 면역이 피부 사상균 감염에 대해 방어효과가 있다는 증거는 없다^{11,12,20,26}. 또 다른 면역체계인 보체 활성화와 다형핵 백혈구와의 상호 작용이 인체의 면역에 관여한다는 주장도 있다^{22,27}.

피부 사상균증의 만성화에 영향을 끼치는 인자들을 요약해 보면 첫째, 감염원의 침투력과 인체의 면역간의 복잡한 상호 작용과 둘째, 감염의 국소적 위치 셋째, 인체의 면역 반응으로 정리할 수 있다. *Trichophyton* 피내주사 방법은 이전의 Multitest® CMI 방법보다 충실히 환자의 세포매개면역 상태를 나타내는 것으로 판단되며 비교적 간편하게 임상에서 이용할 수 있을 것으로 생각된다. 결론적으로 *trichophyton* 피부 면역 반응의 임상적 의의는 피부 사상균증 환자에서 세포매개면역의 이상 소견을 반영하며 예후의 판정에도 도움을 주고 역학적으로는 인체가 피부 사상균의 항원에 감작되어 있는지를 검토하는데 유용하게 이용될

수 있을 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 1999년 6월부터 2000년 5월까지 한림대학교 의과대학 강동성심병원에 피부 사상균증으로 내원하여 KOH 도말검사와 배양검사서 모두 양성이었던 환자 102명을 대상으로 *trichophyton* 피내주사에 대한 즉시형 피부 반응과 지연형 피부 반응을 측정할 결과를 통한 피부 사상균 감염 환자의 세포매개면역 상태에 대한 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 만성 피부 사상균증 환자군이 75명 (73.5%), 비 만성 환자군이 27명 (26.5%) 이었으며 조갑감염만 있는 환자의 경우는 21예 모두에서 만성 감염을 보였다.

2. 만성 피부 사상균증 환자군에서 지연형 피부 면역 반응은 8명 (10.7%)만이 양성을 보여 14명 (51.9%)이 양성을 보인 비 만성 환자군보다 감소되어 있었다.

3. 만성 피부 사상균증 환자군에서 *Trichophyton* (*T. rubrum*)의 동정율은 81.4%로 비 만성 환자군의 55.6%보다 높게 나타났다. *T. rubrum*이 동정된 78예 중 즉시형 피부 면역 반응에 양성인 경우는 38예 (50%)이었으며 지연형 피부 면역 반응에 양성인 경우는 13예 (17.1%)로서 다른 균주보다 비교적 낮은 지연형 피부 면역 반응의 양성율을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. *Microsporum canis*가 동정된 경우에서는 5명 모두에서 즉시형 피부 면역 반응과 지연형 피부 면역 반응이 관찰되지 않았다.

4. 임상 양상에 따른 피부 반응 성적을 보면 조갑백선에서는 28명 (52.8%)이 즉시형 피부 면역 반응에 양성, 8명 (15.1%)이 지연형 피부 면역 반응에 양성을 보였으며 반면에 완선에서는 8명 모두에서 즉시형 피부 면역 반응에 양성을 보였고 지연형 피부 면역 반응도 4명이 양성을 보여 (50%) 조갑백선에 비해 즉시형, 지연형 피부 면역 반응 모두에서 높은 양성율을 나타내었다.

5. 조갑감염의 유무에 따라 비교해 보면 전체 환자군중 비 조갑백선의 경우가 49명 (48%), 조갑백선 환자군이 53명 (52%)이었으며 지연형 피부 면역 반응의 양성율에서도 비 조갑백선 (28.6%)과 조갑백선 (15.1%)

간에 유의한 차이는 없었다.

6. 단일 병변의 환자군과 두 군데 이상의 병변을 가진 환자군에서 즉시형 피부 면역 반응 성적은 각각 46.9%와 50%로 차이가 없었으며 지연형 피부 면역 반응 성적 역시 복수 병변 환자군이 13.2%에서 양성을 보여 26.6%의 단일 병변 환자군과 유의한 차이가 없었다.

이상의 연구 결과에서 trichophylin 피내주사 방법은 임상에서 비교적 간편하면서도 충실히 환자의 세포매개면역 상태를 반영하였으며 만성 피부 사상균증 환자에서 비 만성 환자에 비해 세포매개면역이 감소되어 있어 피부 사상균증 감염에 대한 인체의 면역 반응에서 세포매개면역이 중요한 역할을 담당하고 있음을 확인하였다.

<감사의 말>

본 연구에서 사용한 trichophylin 항원을 제공해주신 일본 Kanazawa Medical University의 Hiroshi Ishizaki 교수님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Kaaman T. Cell-mediated reactivity in dermatophytosis: differences in skin responses to purified trichophylin in tinea pedis and tinea cruris. Acta Derm Venereol (Stockh) 1981; 61: 119-123
2. Kaaman T. The clinical significance of cutaneous reactions to trichophylin in dermatophytosis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1978; 58: 139-143
3. 김정애, 김석우, 문상은. 우취양 및 건선양 임상양상을 보인 체부 백선 1예. 대피지 1997; 35: 1234-1240
4. Hunziker N, Brun R. Lack of delayed reaction in presence of cell-mediated immunity in trichophylin hypersensitivity. Arch Dermatol 1980; 116: 1266-1268
5. Hay RJ, Shennan G. Chronic dermatophyte infections II. antibody and cell-mediated immune responses. Br J Dermatol 1982; 106: 191-198
6. Kaaman T, Petrini B, Wasserman J. *In vivo* and *in vitro* immune responses to trichophylin in dermatophytosis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1979; 59: 229-233
7. McGregor JM, Hamilton AJ, Hay RJ. Possible mechanisms of immune modulation in chronic dermatophytosis: an *in vitro* study. Br J Dermatol 1992; 127: 233-238
8. 최일석, 김덕하. 만성 백선증에서의 피부 지연 면역 반응 검사 성적. 대피지 1989; 27: 39-45
9. 노양수, 최영자, 성호석. 정상 한국 성인의 피부 지연 면역 반응에 관한 연구. 대피지 1988; 26: 28-33
10. Ishizaki H, Kobayashi H. Trichophylin and sporotrichin. 醫學のあゆみ 1990; 154: 729-736
11. Honbo S, Jones HE, Artis WM. Chronic dermatophyte infection: evaluation of the Ig class-specific antibody response reactive with polysaccharide and peptide antigens derived from *Trichophyton mentagrophytes*. J Invest dermatol 1984; 82: 287-290
12. Svejgaard E. Humoral antibody responses in the immunopathogenesis of dermatophytosis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1986; 121 (Suppl.): 85-91
13. Sorensen GW, Jones HE. Immediate and delayed hypersensitivity in chronic dermatophytosis. Arch Dermatol 1976; 112: 40-42
14. 박장규, 이우재, 김경훈, 서기범. 충청 지방의 표재성 피부 사상균증의 임상 및 균학적 관찰. 대피지 1995; 33: 92-98
15. Smith JMB, Griffin JFT. Strategies for the development of a vaccine against ringworm. J Med Vet Mycol 1995; 33: 87-91
16. Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T, Hori Y. Cytokine production of peripheral blood mononuclear cells in a dermatophytosis patient in response to stimulation with trichophylin. J Dermatol 1993; 20: 441-443
17. Dahl MV. Suppression of immunity and inflammation by products produced by dermatophytes. J Am Acad Dermatol 1993; 28: S19-S23
18. 이기왕, 김홍직. 중복감염된 표재성 진균증의 균학적 및 면역학적 연구. 대피지 1984; 22: 363-368
19. 유희준, 최연상, 백영곤, 손숙자. 서울지방 백선

- 증의 원인균 분포 (1985-1991). 대피지 1994; 32: 24-33
20. Jones HE. Immune responses and host resistance of humans to dermatophyte infection. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: S12-S18
21. 이수경, 최종수, 김기홍. 족부백선의 임상상과 진균학적 연관성. 대피지 1995; 33: 1029-1037
22. Dahl MV. Dermatophytosis and the immune response. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: S34-S41
23. Dahl MV, Grando SA. Chronic dermatophytosis: what is special about *Trichophyton rubrum*? *Adv Dermatol* 1994; 9: 97-111
24. Blake JS, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. An immunoinhibitory cell wall glycoprotein (Mannan) from *Trichophyton rubrum*. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 657-661
25. Jones HE. Cell-mediated immunity in the immunopathogenesis of dermatophytosis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986; 121 (Suppl.): 73-83
26. Svejgaard E, Christiansen AH, Stahl D, Thomsen K. Clinical and immunological studies in chronic dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984; 64: 493-500
27. Dahl MV, Carpenter R. Polymorphonuclear leukocytes, complement, and *Trichophyton rubrum*. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 138-141
-