Fluconazole로 치료한 피부 알테나리아증 1예

전북대학교 의학전문대학원 피부과학교실

이진호 · 남경화 · 조용선 · 송기훈 · 윤석권 · 김한욱

= Abstract =

A Case of Cutaneous Alternariosis Treated with Fluconazole

Chin-Ho Rhee, Kyung-Hwa Nam, Yong-Sun Cho, Ki-Hun Song, Soek-Kweon Yun and Han-Uk Kim

Department of Dermatology, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Alternaria is a common saprophytic fungus found in the environment such as soil, air, and a variety of objects. The cutaneous infection caused by this fungus occurs more frequent in patients with immunocompromission than in immunocompetent people. We report a case of cutaneous alternariosis in a 63-year-old woman presented with a tender erythematous patch on the right forearm. She was on medication only for hypertension. Histopathologic examination showed a dermal mixed-cell infiltrate including multinucleated giant cells. PAS staining revealed fungal elements in the dermis. Microscopic examination of the colonies showed muriform conidia. A diagnosis of cutaneous infection due to *Alternaria* species was made on the basis of the above mentioned findings. Oral administration of fluconazole revealed resolution of her cutaneous lesion. **[Kor J Med Mycol 2010; 15(4): 182-187]**

Key Words: *Alternaria*, Cutaneous alternariosis, Fluconazole

서 론

*Alternaria*속 (genus)은 토양, 대기, 그리고 부패한 채소 같은 다양한 환경에서 발견되는 부패균(saprophyte)이나 인체의 피부나 결막에서 발견되기도 한다[1]. 주로 인체에서 과민성폐렴, 기관지천식, 알레르기비염을 일으키나, 종종 부비동염, 안구감염, 손발톱진균증, 피부감염 등의 다양한 형태의 감염질환을 일으키기도 한다[1~4].

접 수 일: 2010년 10월 14일, 수정일: 2010년 11월 22일
최종승인일: 2010년 11월 22일
†별책 요청 저자: 김한욱, 561-712 전북 전주시 덕진구 금암동 634-18, 전북대학교 의학전문대학원 피부과학교실
전화: (063) 250-1877, Fax: (063) 250-1970
e-mail: hanukkim@jbnu.ac.kr
*이 논문은 전북대학교병원의 학술연구비 지원에 의하여 연구되었음.

현재까지 국내 피부과 문헌과 대한의진균학회지 문헌에 발표된 *Alternaria*에 의한 피부감염증은 7예[5~10]가 보고된 바 있으며, 이 중 1예[10]를 제외하고는 모두 당뇨, 심부전 등의 기저질환을 가지고 있거나 장기간 면역억제제를 복용한 환자들이었다. 저자들은 면역억제제 복용의 과거력이 없는 환자의 오른쪽 아래팔에 발생한 피부 알테나리아증 1예를 경험하고 fluconazole로 치료를 시행하여 이를 보고한다.

증 례

환 자: 표 O O, 63세, 여자

주 소: 오른쪽 아래팔에 발생한 인설을 동반한 동통성 홍색 반.

현병력: 내원 2개월 전 오른쪽 아래팔에 가렵

Fig. 1. (A) An erythematous scaly patch on the right forearm. **(B)** Photograph of the right forearm 4 months after termination of fluconazole treatment.

고 동전만한 크기의 홍색 반점이 발생하였다. 개인의원에서 치료를 받았으나 호전되지 않고 점차 병소의 크기가 증가하고 동통이 동반되어 본원 피부과 내원하였다. 환자는 이전에 오른쪽 아래팔에 외상을 입었던 적이 있었다고 하였다.

과거력 및 가족력: 10년 전 고혈압 진단받고 혈압약 복용 중이었다.

피부 소견: 오른쪽 아래팔에 비교적 경계가 명확한 동통성 홍색 반이 인설과 함께 관찰되었다 (Fig. 1A).

이학적 소견: 피부 소견 외에는 특이사항 없음.

검사실 소견: 일반 혈액 검사, 혈액 응고 검사, 간 기능 검사, 신 기능 검사, 소변 검사 등은 모두 정상 또는 음성 소견이었으며, 혈중 T세포 개수도 정상범위였다. 병변에서 채취한 조직 절편을 갈아서 세균배양검사와 항산균배양검사를 실시하였으나 균 집락이 자라지 않았다.

진균검사 소견: 병변에서 실시한 KOH 검사에서 균요소는 보이지 않았다. 병변에서 채취한 조직 절편을 갈아서 4개의 Sabouraud dextrose 배지에 접종하여 배양한 결과 1주일 이내에 4개의 배지 모두에서 동일한 집락이 자랐으며, 상기 집락의 중앙부에서 소독된 면봉을 이용하여 Sabouraud dextrose 배지에 계대배양을 실시한 결과 앞면이 표적 모양으로 가측면에서 중심부까지 올리브녹색, 회색, 담황색, 엷은 황갈색을 보이는 집락이 관찰되었으며 집락의 뒷면은 흑갈색을 보였다 (Fig. 2A, Fig. 2B). 배양된 진균을 lactophenol cotton blue로 염색하여 광학 현미경으로 관찰한 결과 muriform 분생자가 관찰되었다 (Fig. 2C). DNA 염기서열결정 (sequencing) 검사에서 본 균주는 *Alternaria alternata*와 가장 일치하는 소견을 보였다.

병리조직학적 소견: 병변에서 실시한 조직검사에서 H&E 염색상 진피 내에 림프구, 호중구, 조직구, 다핵거대 세포들로 이루어진 염증성 변화가 관찰되었다 (Fig. 3A). AFB 염색은 음성을 보였으며, PAS 염색에서 균요소들을 관찰할 수 있었는데 원형에 근접한 모양의 균요소들도 관찰되었다 (Fig. 3B).

치료 및 경과: 피부 알테나리아증으로 진단하

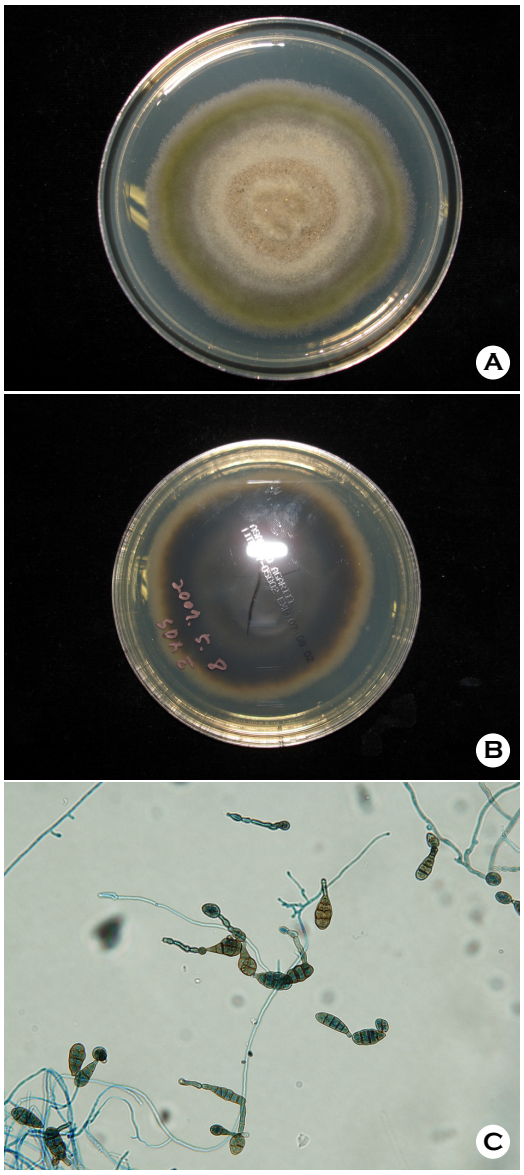

Fig. 2. (A) Targetoid, olive green, gray, straw and fawn colored colony on Sabouraud dextrose agar (anterior aspect). **(B)** A dark brown colony on Sabouraud dextrose agar (posterior aspect). **(C)** Muriform conidia were observed (lactophenol cotton blue stain, ×400).

고 itraconazole 1일 200 mg 4주간 경구 복용하던 중 간 기능 검사에서 AST/ALT가 41/134로 상승하여 itraconazole을 중단하고 fluconazole 1일 200 mg 경구 복용으로 변경하여 치료하였다. 피부병변은 fluconazole 치료에 반응을 보였으며, 총 6개

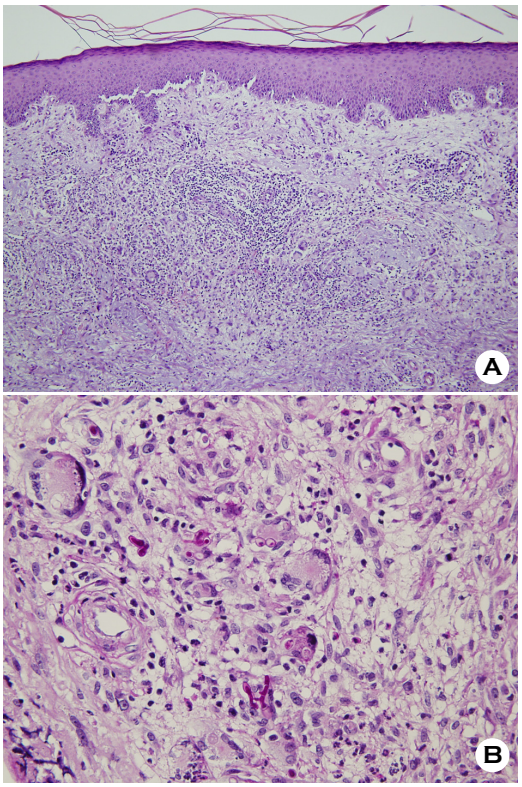

Fig. 3. (A) mixed inflammatory cell infiltrate with multinucleated giant cells in the dermis (H&E, ×100). **(B)** Fungal elements in the dermis (PAS, ×400).

월을 투약하였다. Fluconazole 치료와 관련한 AST/ALT의 상승은 없었다. 치료 종료 후 추적검사 4개월째에 재발은 없었으며 (Fig. 1B), 치료 종료 1년 후에도 환자와 연락을 취한 결과 재발은 없다고 하였다.

고 찰

피부 알테나리아증이 발생하는 경로는 내인성, 외인성, 피부 병인성의 3가지로 나눌 수 있다. 내인성 경로는 호흡기를 통해 병원체가 침입한 후 혈류를 따라 피부에 감염이 초래되는 것을 말하며, 외인성 경로는 외상으로 인한 균 접종에 의해 피부감염이 초래되는 것을 말한다. 피부 병인성 경로는 기존의 피부질환이 있는 병변에 *Alternaria*의 이차적인 집락화에 의해 병변이 초

Table 1. Summary of Clinical features of 9 cases reported as cutaneous alternariosis in Korea

Case	Age/ Sex	Site	Cutaneous lesion	Underlying condition	Treatment	Ref.
1	59/F	Forearm	Patch, ulcer, crust	Iatrogenic cushing syndrome	Itraconazole, 7 months	5
2	73/F	Ankle	Indurated nodule	Diabetes mellitus Heart failure Chronic hepatitis	No treatment	6
3	64/M	Forearm	Plaque, nodule	Diabets mellitus Iatrogenic cushing syndrome	No treatment	6
4	60/F	Forearm	Patch, ulcer	Iatrogenic cushing syndrome	Terbinafine, 3 months	7
5	66/F	Forearm	Edematous patch	Heart failure Long term steroid use	Itraconazole, 3 months	8
6	61/F	Rt.knee	Crusted nodule	Liver transplantation	Terbinafine, 1 month	9
7	64/F	Forearm	Plaque	None	Itraconazole*	10
Present case	63/F	Forearm	Edematous patch	None	Fluconazole, 6 months	

*: Treatment duration was not described.

래되는 것을 말한다.

피부 알테나리아증은 주로 기저질환이 있거나 면역억제제 복용 등으로 인해 면역력이 저하된 사람에게 호발하지만, 면역력이 정상인 사람에서도 발생할 수 있다. 임상 양상은 감염 경로에 따라 다르게 나타나는데, 일반적으로 외상을 통한 감염일 경우 얼굴, 손, 아래팔, 무릎, 다리 같은 노출부위에 단발성의 딱지로 덮인 구진, 반 혹은 판으로 나타나며[11,12] 미란이나 궤양을 형성하기도 한다. 반면 혈류를 통한 전신감염일 경우 특별한 호발부위 없이 다발성의 구진과 결절 형태로 잘 나타난다[1].

현재까지 국내 피부과 문헌과 대한의진균학회지 문헌에 발표된 피부 알테나리아증은 총 7예[5~10]가 있다. 이 중 6예는 환자에게 기저질환이나 면역억제제의 복용력이 있었으며, 본 증례와 같이 기저질환이 없고 면역억제제를 복용하지 않은 사람에서 *Alternaria*에 의한 피부감염증이 발생한 경우는 1예[10]뿐 이었다 (Table 1). 발생부위를 살펴보면 아래팔이 가장 많았으며, 그외에 무릎과 발목이 있었다 (Table 1). 본 증례의 경우 병변은 외상 받기 쉬운 오른쪽 아래팔에 단발성의 반의 형태로 나타났으며 환자 과거력상 동일한 부위에 외상을 입었던 적이 있었다. 따라서 저자들은 외상에 의한 균 접종으로 피부감염이 초래되었으리라 생각하였다.

병리조직학적 검사상 피부 알테나리아증은 진피에 림프구, 호중구, 조직구, 다핵거대 세포의 침윤이 있는 혼합성 육아종성 염증 소견을 보인다[4]. 조직에서 균요소는 포자나 격막을 가진 균사의 형태로 관찰되며, 염주나 물집 모양의 특이한 모습의 균요소를 보이기도 한다[13]. 본 증례에서는 진피 내에 다핵거대 세포를 포함한 염증세포들의 침윤과 함께 균요소들을 관찰할 수 있었는데 원형에 근접한 균요소들도 관찰되었다.

*Alternaria*는 Sabouraud dextrose 배지에서 빠른 성장을 보이는 집락을 형성하며 이 집락의 앞면은 회색, 회갈색, 올리브녹색 혹은 올리브흑색 등을 보이며, 뒷면은 검은색을 보인다[10,14,15]. 집락의 일부를 채취하여 현미경으로 관찰하면 muriform 분생자가 존재한다[1]. 본 증례의 경우 조직 절편을 갈아서 Sabouraud dextrose 배지 4개에 배양한 결과 동일한 집락들이 관찰되었으며, 계대배양시 앞면이 표적 모양으로 가측면에서 중심부까지 올리브녹색, 회색, 담황색, 엷은 황갈색을 보였으며, 집락의 뒷면은 흑갈색을 보였다. 배양된 진균을

lactophenol cotton blue로 염색하여 광학 현미경으로 관찰한 결과 muriform 분생자가 관찰되었다.

*Alternaria*는 자연에 흔히 존재하는 균이기 때문에 피부 알테나리아증의 진단시 오염의 가능성을 배제해야 한다[16]. 본 증례의 경우 병변의 조직검사에서 진균이 존재한 점, 동일한 집락이 분리된 점, 집락의 광학 현미경 소견과 DNA 염기서열결정 (sequencing) 검사결과를 근거로 *Alternaria*에 의한 피부감염증으로 진단하였다.

피부 알테나리아증의 치료는 아직까지 확립된 치료법이 없으나[4] 크게 외과적 절제와 약물 치료가 있으며, 병변이 단발성이고 크기가 작을 경우 외과적 절제를 시행할 수 있다[17]. 약물 치료에 대해서 현재까지 보고들은 itraconazole, terbinafine, fluconazole, amphotericin B 등의 다양한 항진균제를 사용하였으며 이 중 itraconazole이 초기 선택약제로 권장되고 있다[16]. 치료 기간도 4주에서 35주까지 다양하게 보고된 바 있으며[4,5,7~10,16], 잦은 재발 때문에 임상 증상이 소실된 뒤에도 적어도 1개월 이상의 추가 치료가 권장되고 있다[4,16]. 현재까지 국내 피부과 문헌과 대한의진균학회지 문헌에 발표된 *Alternaria*에 의한 피부감염증은 itraconazloe과 terbinafine으로 치료한 예들이 있었으나, fluconazole로 치료한 예는 찾을 수 없었다 (Table 1). 저자들은 처음에는 itraconazole로 치료를 시도하였으나 환자의 AST/ALT가 상승하여 fluconazole로 변경하여 치료하였다. Fluconazole은 총 6개월간 투여하였으며, 치료 종료 4개월째 병변의 재발은 없었고, 치료 종료 1년 후 환자와의 연락을 통해 재발유무를 알아본 결과 재발은 없었다고 하였다. 이상으로 저자들은 63세 여자의 오른쪽 아래팔에 발생한 피부 알테나리아증을 fluconazole로 치료하고 이를 보고 한다.

REFERENCES

1. Pastor FJ, Guarro J. Alternaria infections: laboratory diagnosis and relevant clinical features. Clin Microbiol Infect 2008;14:734-746
2. Shugar MA, Montgomery WW, Hyslop NE. *Alternaria* sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1981; 90:251-254
3. Lyke KE, Miller NS, Towne L, Merz EG. A case of cutaneous ulcerative alternariosis: rare association with diabetes mellitus and unusual failure of itraconazole treatment. Clin Infect Dis 2001;32:1178-1187
4. Gilaberte M, Bartralot R, Torres JM, Reus FS, Rodriguez V, Alomar A, et al. Cutaneous alternariosis in transplant recipients: clinicopathologic review of 9 cases. J Am Acad Dermatol 2005;52:653-659
5. Lee HJ, Kim HS, Suh HS, Sung KJ, Koh JK. A case of primary cutaneous alternariosis with iatrogenic cushing syndrome. Korean J Dermatol 1996;34:495-499
6. Chung YL, Chang SN, Hann SK, Cho HJ, Suh SB, Lee KH. Spontaneously healed primary cutaneous alternariosis: Reports of 2 cases. Korean J Med Mycol 1999;4:137-142
7. Ko JH, Kim SH, Choi KC, Chung BS. A case of cutaneous alternariosis. Korean J Med Mycol 2002; 7:165-169
8. Kim SJ, Kim EJ, Yun SJ, Lee JB, Lee SC, Won YH. A case of cutaneous alternariosis. Korean J Dermatol 2005;43:957-960
9. Chang JY, Lee JH, Lee KH. A case of cutaneous alternariosis in liver transplant patient. Korean J Med Mycol 2006;11:159-162
10. Lee JC, Kim HY, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW, Jun JB, et al. A case of cutaneous alternariosis due to *Alternaria alternata*. Korean J Med Mycol 2007;12: 27-30
11. Gilmour TK, Rytina E, O'Connel PB, Sterling JC. Cutaneous alternariosis in a cardiac transplant recipient. Australas J Dermatol 2001;42:46-49
12. Iwatsu T. Cutaneous alternariosis. Arch Dermatol 1988;124:1822-1825
13. Duffill MB, Coley KE. Cutaneous phaeohyphomycosis due to Alternaria alternata responding to itraconazole. Clin Exp Dermatol 1993;18:156-158

14. De Hoog GS, Guarro J. Atlas of clinical fungi. Centraalbureau voor Schimmelcultures and Universitat Rovira i Virgili 1995:134
15. Williams C, Layton AM, Kerr K, Kibber C, Barton RC. Cutaneous infection with an Alternaria sp. In an immunocompetent host. Clin Exp Dermatol 2008;33: 440-442
16. Uenotsuchi T, Moroi Y, Urabe K, Fukagawa S, Tsuji G, Matsuda T, et al. Cutaneous alternariosis with chronic granulomatous disease. Eur J Dermatol 2005; 15:406-408
17. Machet L, Jan V, Machet MC, Vaillant L, Lorette G. Cutaneous alternariosis: role of corticosteroid-induced cutaneous fragility. Dermatology 1996;193:342-344