

Alternaria alternata 피부 감염 1예

영남대학교 의과대학 피부과학교실

송승현 · 김연웅 · 김병수 · 최진화 · 신동훈 · 최종수[†]

= Abstract =

A Case of Cutaneous Infection by *Alternaria alternata*

Seung Hyun Sohng, Yeon Woong Kim, Byeong Su Kim, Jin Hwa Choi,
Dong Hoon Shin and Jong Soo Choi[†]

Department of Dermatology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Alternaria(*A.*) species are common saprophyte found in the environment such as soil, air, and plants. They are not usually pathogenic in humans but recently, infections by these fungi have occasionally been reported, occurring mostly in immunocompromised patients. They can cause hypersensitivity pneumonitis, bronchial asthma, or allergic rhinitis and rarely skin infection. A 76-year-old man presented with multiple erythematous papules, plaque and pustules with purpuric patches on both forearms and dorsal hands for 6 months. He had been treated for Parkinson's disease and dementia for 3 years but had not been taking any immunosuppressants. Direct smear with KOH was negative. Histopathologically, neutrophilic abscess, suppurative granulomatous inflammation and round spores were observed in the dermis. Periodic acid-Schiff and Methenamine silver stains revealed round to oval shaped spores. The biopsy specimen was cultured in potato dextrose agar and a cottony olive green to gray colored colony with black to brown reverse grew at 7 days of culture. The slide culture stained with lactophenol-cotton blue showed brown septated hyphae and obclavate conidia with brown muriform septation. The nucleotide sequences of the ribosomal internal transcribed spacer region of cultured colonies and paraffin blocks of biopsy specimen were identical to that of *A. alternata*. He was treated with topical ketoconazole cream application for 4 months, and healed leaving hyperpigmentation with scales. [Korean J Med Mycol 2014; 19(3): 76-81]

Key Words: *Alternaria alternata*, Cutaneous alternariosis, Ketoconazole

서 론

Alternaria 속은 흙, 대기, 식물 등 주변 환경에 흔히 존재하는 흑색진균 (dermaticeous fungi)으로

인체에서는 대개 비병원성이나 흡입 시 기관지 천식, 과민성 폐장염과 같은 알레르기 반응을 일으킬 수 있다¹. 인체 감염은 면역 기능이 저하된 환자의 피부를 주로 침범하며, 정상인에서는 드문 것으로 알려져 있다^{2,3}. 저자들은 면역억제제

Received: July 18, 2014, Revised: July 23, 2014, Accepted: August 28, 2014

[†]Corresponding author: Jong Soo Choi, Department of Dermatology, College of Medicine, Yeungnam University, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu, 705-717, Korea.

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>

복용력이 없는 환자의 양측 아래팔과 손등에 발생한 피부 *alternariosis*에서 진균배양 및 분자생물학적 방법을 통해 *Alternaria(A.) alternata*를 원인균으로 동정하고 국소 ketoconazole 치료로 호전을 보인 예를 경험하고 이를 보고한다.

증 례

환자: 윤 OO, 76세, 남자

주소: 양측 아래팔과 손등에 발생한 각질과 농포를 동반한 홍색 판

현병력: 약 6개월 전부터 양측 아래팔과 손등에 무증상의 홍반이 발생하였고 점차 커지고 융기되는 양상을 보여 내원하였다.

과거력 및 가족력: 3년 전부터 파킨슨병, 1년 전부터 치매로 약물 치료 중이었다.

피부 소견: 양측 아래팔과 손등에 비교적 경계가 명확한 홍색 반 및 판이 관찰되었으며, 각질과 농포가 동반되었다. 홍색 판의 주변부에는 노인자색반이 관찰되었다 (Fig. 1A).

이학적 소견: 피부 소견 외에는 특이사항 없음.

검사실 소견: 일반혈액검사 및 간기능 검사 상 특이 소견은 없었으며, 흉부 엑스레이 검사 상 진균 감염의 소견은 보이지 않았다.

진균검사 소견: 병변에서 실시한 KOH 도말 검사에서 균요소는 보이지 않았다. 병변에서 채취한 조직 절편을 potato dextrose agar 배지에 접종하여 실온에서 배양한 결과 7일 내에 전면은 올리브녹색과 갈색을 보이며, 뒷면은 흑갈색을 보이는 집락이 자랐다 (Fig. 2A, B). 배양된 집락을 lactophenol cotton blue로 염색하여 광학 현미경으로 관찰한 결과 격벽이 있는 갈색 균사와 가로와 세로의 격벽을 가진 갈색의 역곤봉모양 (obclavate) 분생자가 연쇄상으로 배열된 것을 관찰할 수 있었다 (Fig. 2C).

병리조직학적 소견: 병변에서 시행한 피부 생검에서 상부진피 내 호중구, 조직구, 다핵거대 세포로 이루어진 화농성 육아종성 염증 소견과 둥근 포자가 관찰되었다 (Fig. 3A, B). Periodic acid-



Fig. 1. (A) At initial visit, multiple erythematous scaly papules, pustules and confluent plaques on both forearms and dorsal hands. **(B)** After treatment with ketoconazole cream for 4 months, erythematous plaques and pustules were improved leaving hyperpigmentation and scales.

Schiff 및 Methenamine silver 염색에서 포자가 양성으로 나타났다 (Fig. 3C, D).

분자생물학적 검사: 환자의 배양된 균집락을 순수 분리하여 ribosomal RNA (rRNA) gene의 internal transcribed spacer (ITS) 부위의 염기서열을 얻은 후 GenBank에서 BLAST 검색을 하여 *A. alternata* strain CBS 916.96 (KF465761)와 비교한 결과 100% (495/495) 일치하였다. 조직 검체의 파라핀 블록에서 추출한 DNA도 *A. alternata*로 확인되었다.

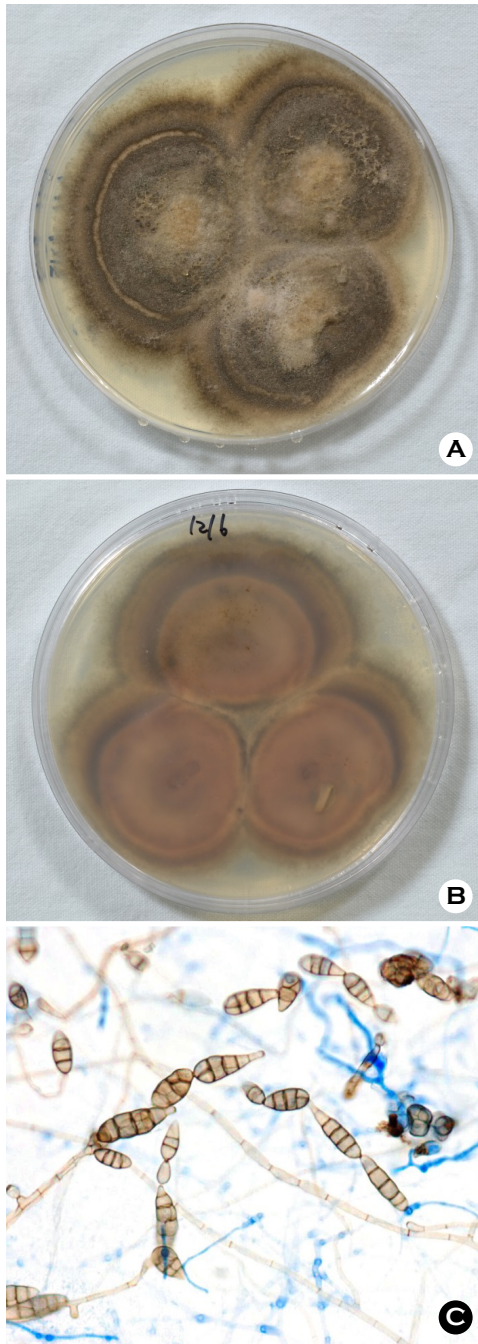


Fig. 2. (A) Cottony olive green to gray colored colony (anterior aspect) and (B) black-brown colored colony (posterior aspect) cultured on potato dextrose agar at 7 days of culture. (C) Septated brown hyphae, conidiophores and obclavate conidia with brown muriform septation in chain or single were observed (lactophenol cotton blue stain, $\times 400$).

치료 및 경과: 환자 및 보호자가 약물상호작용을 염려하여 경구 항진균제 치료를 원하지 않아 국소 ketoconazole을 약 4개월 간 도포하여 용기된 홍색 판이 얇아지고, 갈색의 색소침착을 보이며 호전 중이다 (Fig. 1B).

고 찰

흑색진균은 균사와 포자의 벽에 멜라닌 또는 멜라닌과 유사한 색소가 존재하는 특징을 보이며, 이들에 의한 진균증에는 색소분아진균증 (chromoblastomycosis), 흑색진균증 (phaeohyphomycosis), 진균증 (mycetoma)이 있다⁴.

피부 alternariosis는 정상인에서 드물며, *A. alternata*가 가장 흔한 원인균이다. 그 외 *A. tenuissima*, *A. stephyloides*, *A. dianthicola*, *A. chantarum*, *A. infectoria*, *A. chlamydospora* 등이 사람에게 감염을 일으킬 수 있다⁵. 현재까지 국내 문헌에 발표된 피부 alternariosis 중 면역 기능이 저하된 사람은 7예⁶⁻¹¹였고, 면역 기능이 정상인 사람은 4예¹²⁻¹⁴였다. 면역 기능이 정상인 경우 본 증례와 마찬가지로 *A. alternata*가 원인균이었으며 노인의 아래팔에 발생하였다는 유사점이 있었다.

피부 alternariosis는 발생 기전에 따라 내인성, 외인성, 피부병인성으로 구분된다¹⁵. 내인성은 병원체의 흡입으로 폐감염이 발생된 후 혈행학적 전파를 통해 피부 감염이 발생하는 경우이고, 외인성은 외상 후 병원체의 침입에 의해 피부 감염이 발생하는 경우이며, 피부병인성은 습집성 피부염을 포함한 기존의 피부병변에 원인균의 집락화를 통해 피부 감염이 발생하는 경우이다. 본 증례의 경우 환자가 외상을 입은 병력은 없었으나, 노출 부위인 아래팔에 발생한 점과 흉부 엑스레이 검사 상 특이 소견이 없었던 점으로 보아 외인성일 것으로 추측하였다.

Alternaria 속은 Sabouraud 배지에서 빨리 자라는 집락을 형성하며, 전면은 올리브 흑색을 후면은 검은색을 띤다. 배양 도말 검사에서 격벽이 있는 갈색의 균사와 길이가 일정하지 않은 격벽

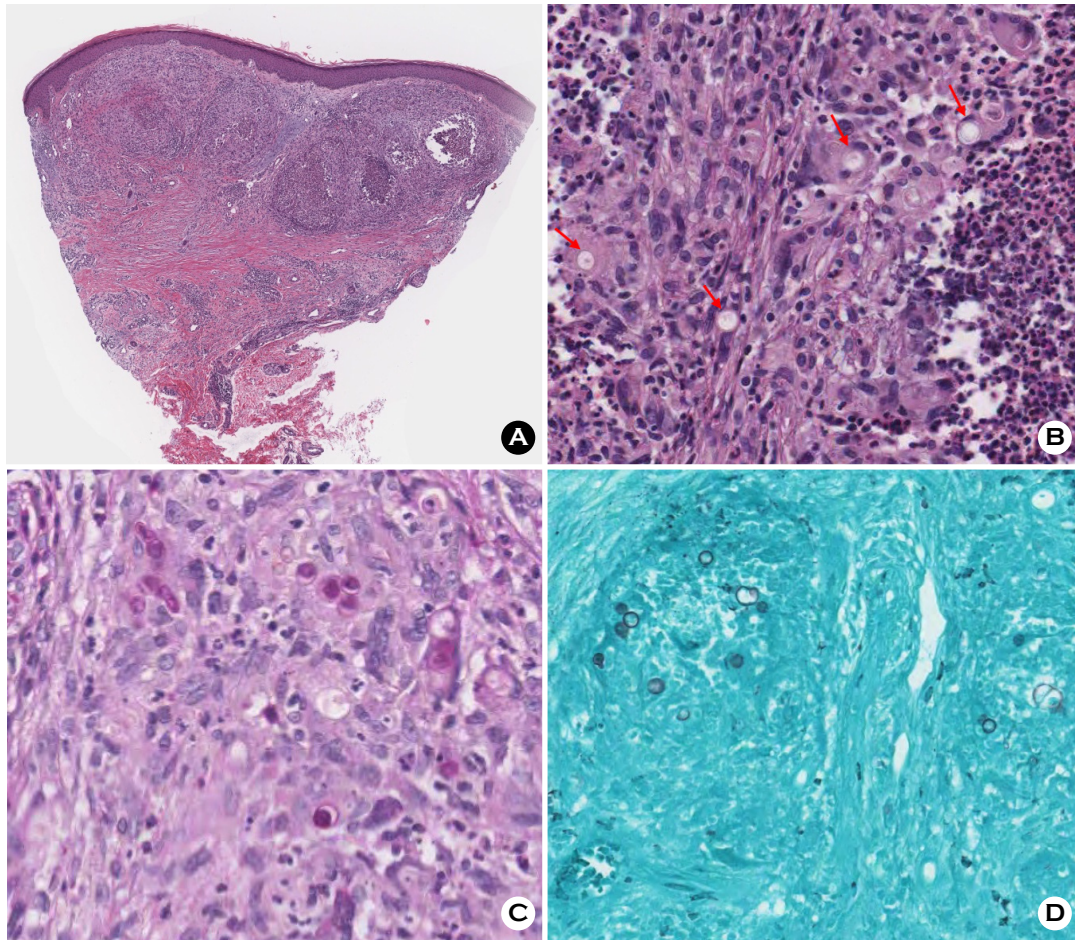


Fig. 3. (A) Suppurative granulomatous inflammation containing neutrophils, histiocytes, and giant cells in the dermis (H&E, $\times 40$). (B) Round spores (arrow) in the dermis (H&E, $\times 200$) (C) Round spores in the dermis (Periodic acid-Schiff stain, $\times 200$). (D) Round spores in the dermis (Methenamine silver stain, $\times 200$).

이 있는 분생자병을 볼 수 있다. 크고 갈색이며 가로, 세로의 격벽이 있는 역근봉모양의 분생자가 한 개 또는 여러 개가 연쇄상으로 나타난다¹⁶.

병리조직학적으로 진피의 화농성 육아종성 염증과 다양한 정도의 표피의 가성상피종성 증식 및 궤양을 보이며, 조직 내 균요소는 갈색의 격벽을 가진 균사와 3~10 μm 직경의 둥근 포자로 나타날 수 있다¹⁵. 면역이 저하된 환자에서는 주로 균사가 관찰되며, 면역 기능이 정상인 사람에서는 주로 둥근 포자가 나타난다¹⁷. 하지만 포자

의 경우 대개 색소가 나타나지 않아 크립토크쿠스증 (cryptococcosis)로 오인될 수 있다¹⁸. 본 증례의 경우 병리조직학적 소견상 표피의 가성상피종성 증식이나 궤양은 관찰되지 않았고, 상부진피에 호중구, 조직구, 다핵거대 세포로 이루어진 화농성 육아종성 염증 소견 및 호중구성 농양이 관찰되었다. 균요소는 둥근 포자만 관찰되었고, 포자에 색소는 존재하지 않았다.

Alternaria 속은 주변 환경에서 흔히 발견되는 부패균 (saprophyte)이며, 인간의 피부에 오염균으

Table 1. Summary of reported cases of cutaneous alternariosis in Korea

| Year | Sex/ Age | Site | Cutaneous lesion | Underlying diseases | Causative organism | Treatment |
|--------------------|-------------|--------------|------------------------|--|------------------------------|--|
| 1996 ⁶ | F/59 | Forearm | Patch, ulcer, crust | Iatrogenic cushing syndrome | <i>Alternaria</i> species | Itraconazole 7 months |
| 1999 ⁷ | F/73 | Ankle | Indurated nodule | Diabetes mellitus Heart failure Chronic renal failure Chronic hepatitis | <i>A. alternata</i> | None |
| 1999 ⁷ | M/64 | Forearm | Plaque, nodule | Diabetes mellitus Iatrogenic cushing syndrome | <i>A. alternata</i> | None |
| 2002 ⁹ | F/60 | Forearm | Patch, ulcer | Iatrogenic cushing syndrome | <i>Alternaria</i> species | Itraconazole 20 days Terbinafine 3 months |
| 2002 ⁸ | M/53 | Lower leg | Nodule | Renal transplantation | <i>Alternaria</i> species | Excision |
| 2005 ¹⁰ | F/66 | Forearm | Edematous patch | Heart failure Long term systemic steroids use due to rheumatic arthritis | <i>Alternaria</i> species | Itraconazole 3 months |
| 2006 ¹¹ | F/61 | Knee | Crusted nodule | Liver transplantation | <i>Alternaria</i> species | Excision Terbinafine 1 month |
| 2007 ¹² | F/64 | Forearm | Plaque | None | <i>A. alternata</i> | Roxithromycin 4 days Itraconazole |
| 2010 ¹³ | F/63 | Forearm | Edematous patch | Hypertension | <i>A. alternata</i> | Itraconazole 1 month Fluconazole 6 months |
| 2012 ¹⁴ | M/74 | Forearm | Papule, patch | None | <i>A. alternata</i> | Itraconazole 1 month |
| 2012 ¹⁴ | F/77 | Forearm | Papule, patch | None | <i>A. alternata</i> | Itraconazole 1 month |
| Present case | F/76 | Forearm | Plaque, pustule | Parkinson's disease Dementia | <i>A. alternata</i> | Topical ketoconazole |

로 흔히 발견되므로, 배양 검사에서 동정되었다 하더라도 오염의 가능성을 염두에 두어야 한다. 본 증례는 병변에서 채취한 조직 절편을 배양한 집락에서 분리한 DNA의 ITS 염기서열 분석 상 *A. alternata*가 동정되었으나, 병리조직검사 결과 색소가 없는 둥근 포자만 발견되었다. 오염균의 가능성을 완전히 배하기 위하여 조직 검체의 파라핀 블록에서 추출한 DNA의 ITS 염기서열 분석하여 동일하게 *A. alternata*가 동정되어 원인 균을 정확하게 확인할 수 있었다. 국내에서 발생한 피부 alternariosis는 11예⁶⁻¹⁴ (Table 1)가 보고되어 있으며, 그 원인균은 주로 조직 검사와 진균

배양을 통한 형태학적 소견으로 동정되었다. *A. alternata*는 특징적인 형태로 동정이 용이하지만 *Alternaria* 속의 다른 균종들과 구분이 어려울 수 있으며 분자생물학적 검사가 도움이 된다. 국내 문헌 상 조직 절편을 배양한 집락을 이용하여 분자생물학적 검사를 시행한 경우가 1예 있었다¹³.

치료는 아직 확립된 방법이 없는 상태이나, 우선 사용 중인 면역억제제의 감량이나 중단을 고려하여야 한다. 병변이 작고 단발성인 경우 수술적 절제가 좋으며, 그 외에는 전신적 항진균제 치료를 시행한다¹². 사용되는 약물로는 itraconazole, fluconazole, terbinafine, amphotericin B 등이 있으

며 이 중 itraconazole이 초기 선택 약제로 권장된다¹⁹. 드물게 자연 치유되는 경우도 있다⁷. 본 증례에서는 환자 및 보호자가 약물상호작용을 염려하여 경구 치료를 원하지 않아 국소 ketoconazole을 약 4개월 간 도포하여 호전 중이다. 면역 저하 등의 기저 질환이 없는 경우 치유와 새로운 병변의 출현이 반복되는 만성적인 경과를 보이기도¹² 하므로 주의 깊은 추적관찰이 필요하다.

피부 alternariosis는 주로 기저 질환이나 면역억제제의 복용력이 있는 경우 발생하는 것으로 알려져 있으나, 면역 기능이 저하되는 기저 질환이나 면역억제제의 복용력이 없는 경우에도 본 증례와 같이 노인의 아래팔과 같은 노출부에 발생할 수 있음을 인지하고 있어야 한다.

REFERENCES

1. Pedersen NB, Mardh PA, Hallberg T, Jonsson N. Cutaneous alternariosis. Br J Dermatol 1976;94:201-209
2. Garcia-Diaz JB, Baumgarten K. Phaeohyphomycotic infections in solid organ transplant patients. Semin Respir Infect 2002;17:303-309
3. Wiest PM, Wiese K, Jacobs MR, Morrissey AB, Abelson TI, Witt W, et al. *Alternaria* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: case report and review of invasive *Alternaria* infections. Rev Infect Dis 1987;9:799-803
4. McGinnis MR, Hilger AE. Infections caused by black fungi. Arch Dermatol 1987;123:1300-1302
5. Romano C, Vanzi L, Massi D, Difonzo EM. Subcutaneous alternariosis. Mycoses 2005;48:408-412
6. 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
7. Chung YL, Chang SN, Hann SK, Cho HJ, Suh SB, Lee KH. Spontaneously healed primary cutaneous alternariosis: Reports of 2 cases. Kor J Med Mycol 1999;4:137-142
8. Kang MJ, Sung JH, Kang MK, Jang KJ, Park SB, Kim HC. A case of primary cutaneous alternariosis in a renal transplant recipient. J Korean Soc Transplant 2002;16:137-140
9. Ko JH, Kim SH, Choi KC, Chung BS. A case of cutaneous alternariosis. Kor J Med Mycol 2002;7:165-169
10. Kim SJ, Kim EJ, Yun SJ, Lee JB, Lee SC, Won YH. A case of cutaneous alternariosis. Korean J Dermatol 2005;43:957-960
11. Chang JY, Lee JH, Lee KH. A case of cutaneous alternariosis in liver transplant patient. Kor J Med Mycol 2006;11:159-162
12. Lee JC, Kim HY, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW, Jun JB, et al. A case of cutaneous alternariosis due to *Alternaria alternata*. Kor J Med Mycol 2007;12:27-30
13. Rhee CH, Nam KH, Cho YS, Song KH, Yun SK, Kim HU. A case of cutaneous alternariosis treated with fluconazole. Kor J Med Mycol 2010;15:182-187
14. Chae IS, Kim IY, Ko DK, Chung KH, Chung H, Jun JB, et al. Two cases of cutaneous infection by *Alternaria alternata* on senile purpura site. Kor J Med Mycol 2012;17:183-188
15. Lever WF, Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. Lever's histopathology of the skin. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 603
16. Suh SB, Kim KH, Bang YJ. Medical mycology. Seoul: Daihak publishing company, 1994:162-163
17. Iwatsu T. Cutaneous alternariosis. Arch Dermatol 1988;124:1822-1825
18. Mayser P, Nilles M, de Hoog GS. Cutaneous phaeohyphomycosis due to *Alternaria alternata*. Mycoses 2002;45:338-340
19. 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