

Ribosomal DNA Nontranscribed Spacer의 분석을 이용한 동일 환자의 두 병소에서 분리된 *Trichophyton rubrum*의 균주간 구분

영남대학교 의과대학 피부과학교실

김현철 · 신동훈 · 최종수 · 김기홍

=Abstract=

Strain Differentiation of *Trichophyton rubrum* Isolated from 2 Sites of the Same Patients by Analysis of Ribosomal DNA Nontranscribed Spacer

Hyun Chull Kim, Dong Hoon Shin, Jong Soo Choi and Ki Hong Kim

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

Background: In Korea, *Trichophyton (T.) rubrum* is the most common dermatophyte and occupied more than 80% of all isolates. Although strains differentiation is essential for epidemiologic studies, differentiation of *T. rubrum* is difficult.

Objective: The aim of this study was determined if 2 strains of *T. rubrum*, obtained from 2 different infection sites of the same patient, are the identical.

Method: Amplification of tandemly repetitive subelements TRS-1 and TRS-2 of ribosomal DNA nontranscribed spacer (rDNA NTS) was performed on 20 strains of *T. rubrum*. They were isolated from skin lesions of tinea cruris and tinea pedis or tinea unguium in 10 patients.

Results: Twenty strains were cultured on Sabouraud dextrose agar slant plate and all strains showed the portwine strain. The amplification of TRS-1 from 20 strains resulted in 15 strains (75%) with type 1 (434 bp), 2 strains (10%) with type 2 (634 bp), 2 strains (10%) with type 3 (834 bp) and 1 strain (5%) with type 6 (434 bp + 634 bp). Each strains from 4 of 10 (40%) patients had different types of TRS-1: one patients had type 2 (groin) and type 1 (sole), one patient had type 6 (groin) and type1 (sole), one patient had type 3 (groin) and type 2 (sole), and one patient had type 1 (groin) and type 3 (sole). The infected sites or disease duration did not have noticeable difference in type of TRS-1. The amplification of TRS-2 resulted in all 20 strains with type II (502 bp), since differentiation was not possible.

Conclusion: The patient with different type of strains present on infected sections of the body, indicated the possibility of different fungal transmission routes. Specific amplification of subrepeat elements in rDNA NTS was simple and reproducible method for typing of *T. rubrum* and was useful for epidemiologic studies. [**Kor J Med Mycol 7(2): 69-77**]

Key Words: *T. rubrum*, Ribosomal DNA nontranscribed spacer, TRS-1, TRS-2

†별책 요청 저자: 최종수, 705-717 대구광역시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 부속병원 피부과
전화: (053) 620-3160, Fax: (053) 622-2216, e-mail: jschoi@med.yu.ac.kr

*본 논문은 2000년도 대한의진균학회 학술연구비의 보조를 받아 이루어졌음.

**본 논문의 요지는 2001년 6월 2일 대한의진균학회 제8차 학술대회에서 발표되었음.

서 론

백선균 (dermatophytes)은 각질조직인 손톱, 발톱, 모발 및 표피에 침범하여 백선 (dermatophytosis, tinea)을 유발한다.

백선균은 형태학적인 특징에 따라 *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*의 3가지 속으로 분류하며¹ 지금까지 세계적으로 약 43종의 균종이 밝혀져 있고², 지역과 인종에 따라 분포의 차이를 보이며, 한국에서는 10여종이 환자로부터 분리되었다^{3,4}.

*Trichophyton (T.) rubrum*은 인체 친화성 균으로, 사람에서만 감염을 일으키고 피부, 조각 및 모발에서 다양한 형태의 감염을 일으키며, 세계적으로 사람 백선의 대표적인 원인균이다^{5,6}. *T. rubrum*은 우리나라에서 70년대부터 급격히 증가하여 현재 분리된 백선균 중 70~80% 이상을 차지하며³, 사람과 친화성이 높고 재발을 거듭하여 난치성 만성감염을 일으키는 경우가 많고 생활 환경을 오염시킴으로써 감염원으로서 중요한 역할을 하고 있으나 아직까지 감염경로가 정확히 밝혀지지 않은 실정이다.

*T. rubrum*의 균주간 구별을 하는 것은 역학조사에서 매우 중요하다. 균의 감염경로를 추적하여 질병을 이해하고 예방하는데 도움을 주고, 균의 변이를 파악할 수 있고, 조각백선증 치료 후 재발하는 경우 재발과 재감염을 구분할 수 있다. 항진균제에 대한 내성균주 출현을 감지할 수 있으며 한 환자에서 서로 다른 부위에 동시에 감염된 경우 같은 균주에 의한 감염인지 다른 균주에 의한 감염인지도 알 수 있다.

하지만 균집락의 형태를 이용한 *T. rubrum*의 균주간 구별은 매우 어렵다. 균집락의 형태를 기준으로 문⁷은 *T. rubrum*을 포도주색주, 과립주, 배지 착색주, 황색주, 무색주의 5가지 아형으로 분류하였으나 포도주색주가 대부분을 차지하여 역학적 유용성이 제한적이다. 또한 균집락의 형태는 계대배양 중에 배양조건에 따라 변할 수 있다⁸.

근래에 개발된 여러 가지 분자생물학적 방법으로 *T. rubrum*의 균주간 구별이 힘들었다. Mitochondrial DNA의 restriction fragment length polymorphism⁹⁻¹¹, random amplified polymorphic DNA¹²⁻¹⁷ 등의 방

법들이 균종을 구분하는 데는 유용하지만 *T. rubrum*의 polymorphism을 밝히지 못했다. Graser 등¹⁸은 random amplified monomorphic DNA marker, amplified fragment length polymorphism, (AC)₁₀을 이용한 PCR fingerprinting 등의 방법을 이용한 실험에서도 균주간 차이는 밝히지 못하였다.

Jackson 등^{19,20}은 ribosomal DNA (이하 rDNA)의 25S와 18S 사이에 존재하는 nontranscribed spacer (NTS)에 두 개의 서로 다른 tandemly repetitive subelements (TRSs)인 TRS-1과 TRS-2가 있음을 발견하고 (Fig. 1), 이들 TRS-1과 TRS-2를 증폭하여 *T. rubrum* 101 균주를 23가지 아형으로 구분하였다. 또한 특이 primer를 이용한 PCR이므로 매우 간편하며 재현성 있는 방법임을 보고하였다. 그러나 이 연구에서는 9주의 일본 균주를 제외하고는 대부분 유럽의 *T. rubrum*을 대상으로 하였다.

음고부백선 환자 중 족부백선을 동반하는 경우가 많으며, 이 경우 장기간 족부백선을 일으킨 *T. rubrum*이 자가 접종되어 음고부백선을 일으킨 것으로 추정하고 있으나 이를 증명한 보고는 아직까지 없었다. 이를 확인하고자 본 실험은 백선 환자에서 한 환자의 서로 다른 부위 (음고부백선과 족부백선 또는 조각백선)에서 분리된 *T. rubrum*을 대상으로 Jackson 등²⁰의 실험 방법에 따라 균주간 구분을 시도하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

영남대학교 의과대학 부속병원 피부과 외래에 내원한 *T. rubrum*에 의한 백선 환자 중 음고부백선과 족부백선을 동시에 가진 9명과, 음고부백선과 조각백선을 동시에 가진 1명, 모두 10명을 대상으로 하였다. 음고부 10곳과 족부 9곳, 조각 1곳 모두 20군데에서 분리된 *T. rubrum* 20주를 대상으로 하였다 (Table 1).

2. 방 법

1) 균배양

Sabouraud 포도당 한천사면배지에 접종한 후 24°C에서 1~2주간 배양하였다. 1차 배양한 집락 중 하나

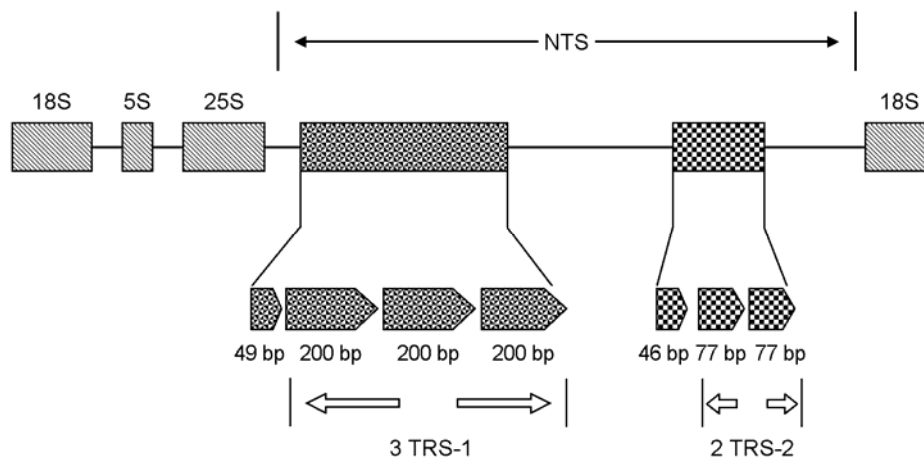


Fig. 1. Schematic representation of the rDNA NTS region of *T. rubrum* NCPF 295 (Jackson et al, 2000).

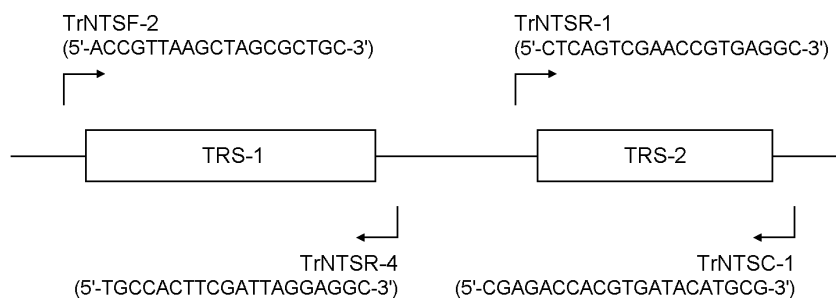


Fig. 2. Primers for amplification of TRS-1 or TRS-2.

의 집락만을 채취하여 Sabouraud 포도당 평판배지에 계대배양하여 2주간 배양 후, 균집락을 채취하여 냉동보관 후 실험에 사용하였다.

2) DNA 분리

채취한 균집락을 주발에 넣고 액화질소로 동결시킨 후 주발로 갈아 분말을 만들어 증류수로 희석하였다. 1.5 ml microcentrifuge tube에 500 µl의 진균용액을 넣은 후 phenol/chloroform/isoamyl alcohol (25 : 24 : 1, v/v) 500 µl을 섞고 1분간 손으로 잘 흔든 후, 실온에서 12,000 rpm으로 5분간 원심분리하였다. 이상의 처치를 한번 더 반복한 후 상층액을 분리하여, chloroform/isoamyl alcohol (24 : 1, v/v) 300 µl을 섞은 후 1분간 손으로 잘 흔들고 실온에서 12,000 rpm으로 5분간 원심분리하였다.

상층액을 분리하여, 3 M sodium acetate 0.1배 용적과 무수알코올 3배 용적을 가하여 -70°C에서 12시간

방치하여 DNA를 침전시키고 원심분리한 후 진공 건조하여 증류수로 용해시켜서 -20°C에서 보관하였다.

3) Primer

rDNA NTS의 TRS-1과 TRS-2를 증폭하기 위해 Jackson 등²⁰의 primer를 사용하였다. TRS-1을 증폭하기 위하여 primer TrNTSF-2와 TrNTSR-4를, TRS-2를 증폭하기 위하여 primer TrNTSR-1과 TrNTSC-1을 사용하였다 (Fig. 2).

4) PCR 증폭

반응 혼합물 20 µl에, 10X buffer 2 µl, 25 mM MgCl₂ 1.6 µl, 200 µM dNTP 1.6 µl, primer 0.4 µl, Taq polymerase 0.5 unit (Promega, USA), 증류수 12.9 µl, 진균 DNA 용액 2 µl 등을 포함한 것을 기본 농도로 하여 PCR을 시행하였다. 사용한 thermal cycler는 Perkin Elmer 480 (Perkin Elmer, Norwalk, USA)이었다.

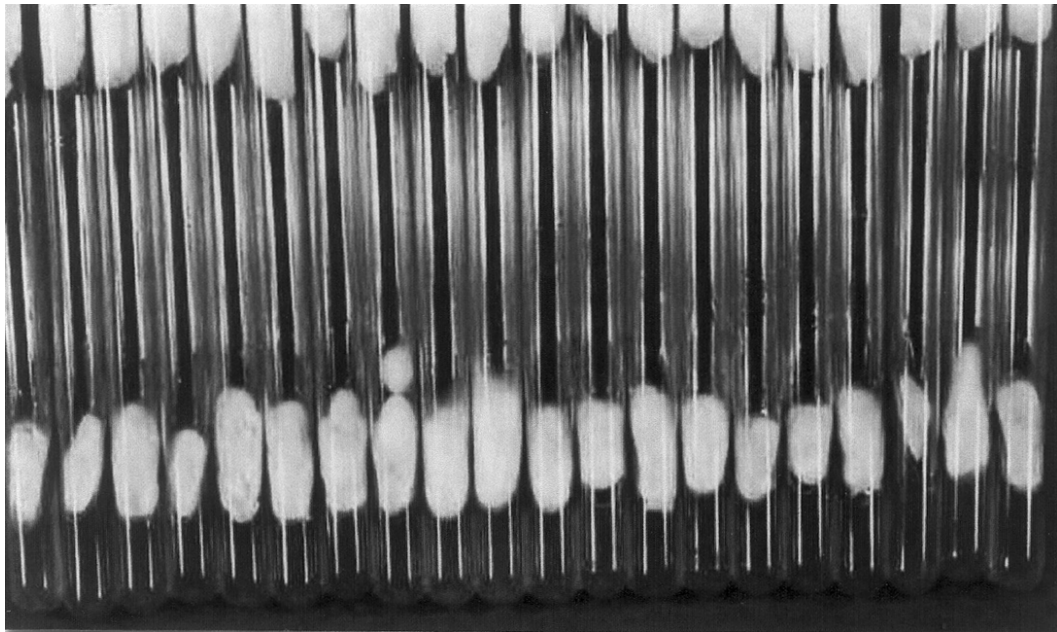


Fig. 3. Gross morphology of *T. rubrum*. All of the 20 strains are portwine type (Sabouraud dextrose agar, 24°C, 14 days).

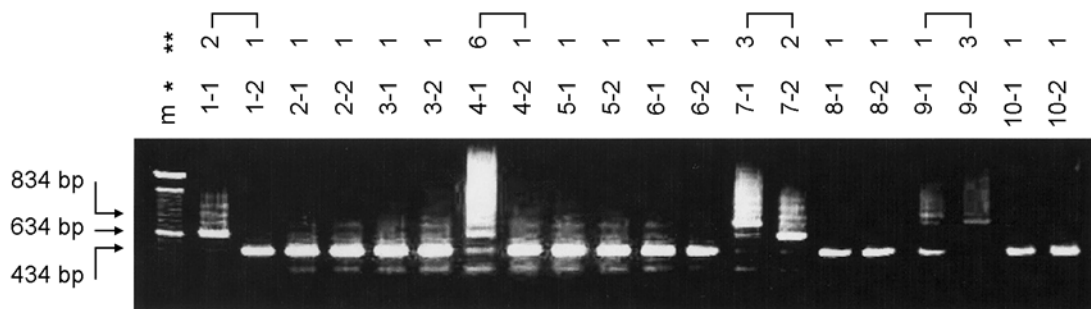


Fig. 4. TRS-1 patterns of the 20 strains of *T. rubrum*. Each pair of *T. rubrum* isolated from patient number 1, 4, 7, 9 showed different types of TRS-1 (m: size marker, *: Id of strain (patient number-isolated site), **: type of TRS-1).

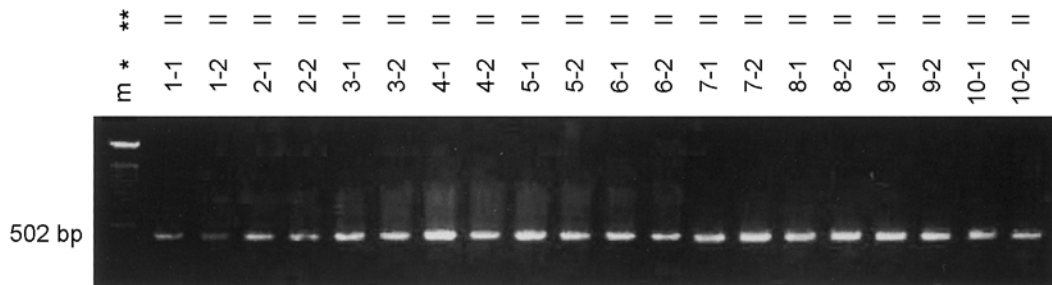


Fig. 5. TRS-2 patterns of the 20 strains of *T. rubrum*. All of 20 strains of 10 patients showed same TRS-2 types (m: size marker, *: Id of strain (patient number-isolated site), **: type of TRS-2).

Table 1. Characteristics of the 20 strains of *T. rubrum* isolated from the 10 patients with tinea cruris and tinea pedis or tinea unguium

Strain	Patient Id	Source	Duration (month)	Culture	TRS-1	TRS-2
1-1	1	groin	12	portwine	type 2	type II
1-2	1	sole	12	portwine	type 1	type II
2-1	2	groin	1	portwine	type 1	type II
2-2	2	sole	24	portwine	type 1	type II
3-1	3	groin	12	portwine	type 1	type II
3-2	3	sole	36	portwine	type 1	type II
4-1	4	groin	36	portwine	type 6	type II
4-2	4	sole	120	portwine	type 1	type II
5-1	5	groin	1	portwine	type 1	type II
5-2	5	sole	72	portwine	type 1	type II
6-1	6	groin	12	portwine	type 1	type II
6-2	6	sole	12	portwine	type 1	type II
7-1	7	groin	1	portwine	type 3	type II
7-2	7	sole	24	portwine	type 2	type II
8-1	8	groin	12	portwine	type 1	type II
8-2	8	toenail	36	portwine	type 1	type II
9-1	9	groin	36	portwine	type 1	type II
9-2	9	sole	120	portwine	type 3	type II
10-1	10	groin	1	portwine	type 1	type II
10-2	10	sole	72	portwine	type 1	type II

Table 2. Comparison of TRS-1 types by isolated sites

TRS-1	Groin (n=10)	Sole (n=9)	Toenail (n=1)	Total (n=20)
Type 1	7	7	1	15
Type 2	1	1	0	2
Type 3	1	1	0	2
Type 6	1	0	0	1

반응조건은 처음에 denaturation (94℃, 5분) 후, denaturation (94℃, 30초), annealing (58℃, 30초), extension (72℃, 3분)을 30회 반복하였고 마지막에 extension (72℃, 10분)을 하였다.

증폭된 DNA를 1% agarose gel에서 100 volt로 20~30분간 전기영동 (Mupid-2 Mini Gel Migration Trough, Cosmo Bio Co., LTD) 후, ethidium bromide로 염색하

여 자외선 투과조명기로 관찰하였다.

결 과

20주를 Sabouraud 포도당 한천사면배지에 배양한 결과 20주 모두 포도주색주이였으며, 배지 뒷면은 붉은 포도주색을 나타내었다 (Fig. 3).

20주의 TRS-1을 증폭한 결과 Jackson 등²⁰의 방법에 따라 434 bp 크기의 band가 나타나는 type 1이 15주 (75%)로 가장 많았고, 634 bp 크기의 band가 나타나는 type 2가 2주 (10%), 834 bp 크기의 band가 나타나는 type 3가 2주 (10%), 434 bp와 634 bp가 나타나는 type 6가 1주 (5%)로 나타났다 (Table 1, Fig. 4).

동일 환자에서 분리된 두 균주의 TRS-1의 type 이 다른 경우는 4명의 환자에서 분리된 8주이었다

Table 3. Comparison of TRS-1 types by duration of diseases

TRS-1	< 1 yr (n=7)	1 yr~3 yr (n=5)	3 yr~5 yr (n=5)	5 yr < (n=3)	Total (n=20)
Type 1	5	5	3	2	15
Type 2	1	0	0	1	2
Type 3	1	0	1	0	2
Type 6	0	0	1	0	1

(40%). 이중 한명에서는 type 2 (음고부)과 type 1 (족부)가 분리되었고, 한명의 환자에서는 type 6 (음고부)와 type 1 (족부), 한명의 환자에서는 type 3 (음고부)과 type 2 (족부), 한명의 환자에서는 type 1 (음고부)와 type 3 (족부)가 분리되었다 (Table 1, Fig. 4).

부위별 TRS-1의 type을 비교해 보았으나 차이는 없었다. 사타구니에서 채취한 10주 중에서는 type 1이 7주, type 2, type 3, type 6가 각각 1주였고, 발바닥에서 채취한 9주 중에서는 type 1이 7주, type 2가 1주, type 3가 1주, 발톱에서 채취한 1주는 type 1을 나타내어, 모든 부위에서 type 1이 가장 많았다 (Table 2, Fig. 4).

유병기간별로 TRS-1의 type 차이는 없었다 (Table 3, Fig. 3). 서로 다른 type을 보인 4명의 음고부백선의 유병기간은 평균 21.3±17.6개월, 족부백선의 유병기간은 평균 69.0±59.1개월로, 같은 type을 보인 6명의 환자들의 음고부백선의 평균 유병기간 6.5±6.2개월, 족부나 조갑백선의 평균 유병기간 42.0±24.9개월 보다 길었으나 통계적 유의성은 없었다.

TRS-2를 증폭한 결과 20주 모두에서 502 bp 크기의 band가 나타나는 type II로 나타났다 (Fig. 5).

고 찰

*T. rubrum*은 전 세계적으로 백선의 가장 흔한 원인균이며, 감염경로의 추적이나, 재발과 재감염의 구분, 내성균주의 파악, 지역에 따른 균주의 분포 등을 파악하기 위해 균주를 구분할 필요성이 많다. 하지만 집락의 형태를 기준으로 할 경우 포도주색 수가 가장 많고⁷, 집락의 형태는 계대배양 중 배양 조건에 따라 변하므로⁸ 균주간 구분은 어렵다. 또한 지금까지 여러 분자생물학적 기법을 이용했지만 *T.*

Table 4. Comparison of three studies

TRS	Jackson et al ²⁰ International strains (n=101)	Kim et al ²⁷ Korean strains (n=65)	This study Korean strains (n=20)
TRS-1			
Type 1	40%	46.2%	75%
Type 2	17%	26.2%	10%
Type 3	13%	7.7%	10%
Others	30%	19.9%	5%
TRS-2			
Type II	86%	90.8%	100%
Others	14%	9.2%	0%

*rubrum*의 균주간 구별이 힘들었다. 염기서열을 직접 비교하는 방법 (direct sequencing)은 가장 확실한 방법이지만, 염기서열 분석을 위한 균주간에 차이가 많은 부위를 미리 알아야 하며, 시간과 경비가 많이 들고 염기서열 분석이 필요하므로 임상적으로 널리 사용되지 못하고 있다.

rDNA의 internal transcribed spacer (ITS)는 300~500 bp 크기의 ITS1과 ITS2로 이루어지며 비교적 변이가 많아서 균종간의 구별이 가능하나 동일 균종내 균주간 차이는 거의 없다²¹⁻²⁴.

rDNA의 NTS 부위는 25S와 18S 사이에 위치하며 ITS1이나 ITS2에 비해 염기서열의 변이가 많아 동일 균종의 균주간에 구별이 가능한 다형성의 반복 염기서열이 존재함이 *Candida krusei*에 대한 연구에서 밝혀졌으며²⁵, *Aspergillus fumigatus*에 대한 연구에서 재확인되었다²⁶. Jackson 등¹⁹은 Southern blot을 이용하여 *T. rubrum*의 NTS에 (Fig. 1) 다형성의 반복 염기서열이 존재할 것으로 추측하였고, Jackson 등²⁰은 *T. rubrum*의 NTS 염기서열을 분석하여 TRS-1, TRS-2 두 개의 repetitive subelements가 존재하고 있음을 발견하고 specific primer를 이용하여 증폭하고 *T. rubrum* 101 균주를 23가지 아형으로 구분하였다.

Jackson 등²⁰에 의하면 *T. rubrum*의 TRS-1은 rDNA의 25S로부터 480 bp 아래쪽에 위치하고 있으며 200 bp 크기의 tandemly repetitive copy와 49 bp의 partial repeat로 구성되어 있다. 이를 증폭하면 균주마다 copy 되는 숫자가 달라 200 bp 단위의 크기 차이가

생긴다 (Fig. 1). TRS-2는 rDNA 18S의 590 bp 위쪽에 위치하며 77 bp의 repeat와 46 bp의 partial repeat로 구성되어 있다 (Fig. 1). TRS-1을 증폭한 결과 434 bp에서 1434 bp까지 200 bp 크기로 증가하는 band가 관찰되었다. 이를 바탕으로 Jackson 등²⁰은 101주를 구분한 결과 모두 21가지 type으로 나눌 수 있었고, TRS-1의 type 1이 40주 (40%)로 가장 많았고, type 2 17주 (17%), type 3 13주 (13%)의 순이었으며, type 1에서 type 6가 80주 (80%)였다. 여러 개의 band를 보인 complex PCR pattern은 21주 (20%)였다 (Table 4). TRS-2를 증폭한 결과 11가지 type이 있었으며 그 중 502 bp 크기의 band가 나타나는 type II가 86%로 가장 많았다 (Table 4).

본 실험에서 Jackson 등²⁰의 방법에 따라 TRS-1을 비교해 본 결과 20주 중에서 type 1이 가장 많았고 (75%), type 2 (10%), type 3 (10%), type 6 (5%) 순이었다. 부위별 TRS-1을 비교해 보았을 때도 음고부, 족부 및 발톱 모두에서 type 1이 가장 많았다. 유병기간별 TRS-1을 비교했을 때도 큰 차이는 없었지만 서로 다른 type을 보인 4명의 환자들의 유병기간은 동일한 type을 보인 환자들보다 비교적 길었고 (통계적으로 유의한 차이는 없었음), 유병기간이 길수록 여러 type에 의한 복합감염이 생길 가능성이 높음을 추측할 수 있었다.

본 실험의 결과를 Jackson 등²⁰과 김 등²⁷의 보고와 비교해 보면 (Table 4) 모두 TRS-1은 type 1이 가장 많았고, type 2, type 3 순이었다. 본 실험에서는 type 1, type 2, type 3, type 6 네 가지만 분리되었고 이 중 type 1이 75%로 Jackson 등²⁰의 40%와 김 등²⁷의 46.2%에 비해 비교적 많았다. TRS-2는 type II만 분리되어 Jackson 등²⁰의 86%, 김 등²⁷의 90.8%에 비해 높았다. 이러한 차이들은 본 실험에 사용한 균주의 수가 적었고, 모두 포도주색주였기 때문으로 생각된다.

본 실험에서 한국에서 분리된 *T. rubrum*을 대상으로 Jackson 등²⁰이 개발한 방법의 유용성을 확인하였다. 이와 같이 집락의 형태만으로는 균주를 구별할 수 없었던 것을 TRS-1을 증폭하여 구분할 수 있어 앞으로 임상에 이용할 수 있을 것이다.

동일 환자의 서로 다른 부위에서 분리된 *T. rubrum*이 동일 균주인지 확인하기 위해 20주의 TRS-1

을 증폭한 결과 10쌍의 환자 중 4쌍 (40%)에서 각각 다른 type의 균주가 분리되었다. 한 환자의 서로 다른 부위에서 다른 type의 *T. rubrum*이 분리된 것은 각각 다른 전염 경로를 가질 가능성과 여러 type의 *T. rubrum*에 족부가 감염된 후 그 중 한 type만 음고부에 자가 접종되었을 가능성을 생각할 수 있었다. 이를 확인하기 위해 신체 한 부위의 병변에서 분리된 여러 집락을 검사하여 서로 다른 균들이 섞여 있는지를 확인할 필요가 있다.

TRS-1의 type 1이 가장 많이 분리되어 type 1을 구분할 새로운 방법의 개발이 필요하며 더 많은 균주를 대상으로 한 균주간 구분과 가족간의 감염상태 등에 대한 연구가 필요하다.

결론

동일 환자의 서로 다른 부위에서 분리된 *Trichophyton (T.) rubrum*이 동일한 균주인지 감별하기 위하여 영남대학교 의과대학 부속병원 피부과 외래를 내원한 백선 환자 중 음고부백선과 족부백선 또는 조갑백선을 동시에 가지고 있는 10명의 환자의 서로 다른 병변 부위에서 분리된 *T. rubrum* 10쌍 20주를 대상으로 ribosomal DNA nontranscribed spacer의 tandemly repetitive subelements (이하 TRSs)인 TRS-1과 TRS-2를 증폭한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

Sabouraud 포도당 한천배지에 배양한 결과 20주 모두 포도주색주로 균주간 구분을 할 수 없었다. TRS-1을 증폭한 결과 type 1 (434 bp) 15주 (75%), type 2 (634 bp) 2주 (10%), type 3 (834 bp) 2주 (10%), type 6 (434 bp + 634 bp) 1주 (5%)였다.

동일 환자의 음고부와 족부 병변에서 분리된 두 균주의 TRS-1의 type이 다른 경우는 4명 (40%)이었으며, 한명에서는 type 2 (음고부)와 type 1 (족부), 한명에서는 type 6 (음고부)와 type 1 (족부), 한명에서는 type 3 (음고부)와 type 2 (족부), 한명에서는 type 1 (음고부)과 type 3 (족부)가 각각 분리되었다.

감염 부위 따른 TRS-1 type의 차이는 없었다.

유병기간에 따른 TRS-1 type의 차이는 없었고, 통계적 유의성은 없었지만 서로 다른 type을 보인 네 명의 환자들의 유병기간은 같은 type을 보인 환자들보다 비교적 길었다.

TRS-2를 증폭한 결과 20균주 모두 type II (502 bp)로 나타나서 균주간 구분을 할 수 없었다.

Ribosomal DNA nontranscribed spacer의 반복염기 서열을 이용한 *T. rubrum*의 균주간 구분은 유용하였으며, 본 실험에서 음고부백선과 족부백선이나 조갑백선이 동반된 환자에서 서로 다른 type의 *T. rubrum*이 분리됨으로서 서로 다른 전염 경로를 가지거나 여러 type의 *T. rubrum*이 혼합 감염되어 있을 가능성을 추측할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Emmons CW. Dermatophytes: Natural groupings based on the form of spores and accessory organs. Arch Dermatol Syphilol 1934; 30: 337-362
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Lea and Febiger, Medical mycology. Philadelphia 1992: 105-161
3. 서순봉. 우리나라의 피부사상균증과 원인균의 변천. 대한의진균학회지 1996; 1: 1-10
4. 진재복, 상영호, 최종수 등. 우리나라에서 처음으로 관찰된 *Arthroderma benhamiae*의 진균학적 소견 및 교배시험성적. 대한의진균학회 제8차 학술대회 초록 2001: 28
5. Binazze M, Pappini M, Simmonett S. Skin mycoses-geographic distribution and present-day pathomorphosis. Int J Dermatol 1983; 22: 92-97
6. Svejgaard EL. Epidemiology of dermatophytes in Europe. Int J Dermatol 1995; 34: 525-528
7. 문병천. 환자에서 분리된 *Trichophyton* 속의 진균학적 성상 및 아형의 분류. 박사학위논문, 영남대학교 대학원 1992: 1-39
8. Summerbell R, Kane J. Physiological and other special tests for identifying dermatophytes. In Kane J and Summerbell R. Laboratory handbook of dermatophytes, Belmont, Calif, Star Publishing Co. 1997: 45-79
9. de Bievre C, Dauguet C, Nguyen VH, Ibrahim-Granet O. Polymorphism in mitochondrial DNA of several *Trichophyton rubrum* isolates from clinical specimens. Ann Inst Pasteur Microbiol 1987; 138: 719-727
10. Kawasaki M, Aoki M, Ishizaki H, Nishimura K, Miyaji M. Phylogeny of *Epidermophyton floccosum* and other dermatophytes. Mycopathologia 1996; 134: 121-128
11. Mochizuki T, Watanabe S, Uehara M. Genetic homogeneity of *Trichophyton mentagrophytes* var *interdigitale* isolated from geographically distant regions. J Med Vet Mycol 1996; 34: 139-143
12. 황계영. Arbitrarily primed PCR을 이용한 백선균의 동정 및 분류. 박사학위논문, 영남대학교 대학원 1995: 1-33
13. Liu D, Coloe S, Pederson J, Baird R. Use of arbitrarily primed polymerase chain reaction to differentiate *Trichophyton* dermatophytes. FEMS Microbiol Lett 1996; 136: 147-150
14. Kano R, Matshushiro H, Watari T, Tsujimoto H, Hasegawa A. Differentiation of *Arthroderma* spp. by random amplification of polymorphic DNA (RAPD) and Southern hybridization. Mycoses 1997; 40: 335-341
15. Mochizuki T, Sugie N, Uehara M. Random amplification of polymorphic DNA is useful for the differentiation of several anthropophilic dermatophytes. Mycoses 1997; 40: 405-409
16. Zhong Z, Li R, Li D, Wang D. Typing of common dermatophytes by random amplification of polymorphic DNA. Jpn J Med Mycol 1997; 38: 239-246
17. Graser Y, El Fari M, Presber W, Sterry W, Tietz HJ. Identification of common dermatophytes (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) using polymerase chain reactions. Br J Dermatol 1998; 138: 576-582
18. Graser Y, Kaehnisch J, Presber W. Molecular markers reveal exclusively clonal reproduction in *Trichophyton rubrum*. J Clin Microbiol 1999; 37: 3713-3717
19. Jackson CJ, Barton RC, Evans EG. Species identification and strain differentiation of dermatophyte fungi by analysis of ribosomal-DNA intergenic spacer regions. J Clin Microbiol 1999; 37: 931-936
20. Jackson CJ, Barton RC, Kelly SL, Evans EG. Strain

- identification of *Trichophyton rubrum* by specific amplification of subrepeat elements in the ribosomal DNA nontranscribed spacer. J Clin Microbiol 2000; 38: 4527-4534
21. White TJ, Burns T, Lee S, Tayer J. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. In Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ. PCR protocols: A guide to methods and application. San Diego, Academic Press, 1990: 315-322
22. Makimura K, Mochizuki T, Hasegawa A, et al. Phylogenetic classification of *Trichophyton mentagrophytes* complex strains based on DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 region. J Clin Microbiol 1998; 36: 2629-2633
23. Mochizuki T, Kawasaki M, Ishizaki H, Makimura K. Identification of several clinical isolates of dermatophytes based on the nucleotide sequence of internal transcribed spacer 1 (ITS 1) in nuclear ribosomal DNA. J Dermatol 1999; 26: 276-281
24. Graser Y, Vilgalys R, Kuyjpers AFA, et al. Phylogeny and taxonomy of the family *Arthrodermataceae* (dermatophytes) using sequence analysis of the ribosomal ITS region. Medical Mycology 1999; 37: 105-114
25. Carlotti A, Chaib F, Couble A, et al. Rapid identification and fingerprinting of *Candida krusei* by PCR-based amplification of the species-specific repetitive polymorphic sequence CKRS-1. J Clin Microbiol 1997; 35: 1337-1343
26. Radford SA, Johnson EM, Leeming JP, et al. Molecular epidemiological study of *Aspergillus fumigatus* in a bone marrow transplantation unit by PCR amplification of ribosomal intergenic spacer sequences. J Clin Microbiol 1998; 36: 1294-1299
27. 김정애, 허창훈, 문상은. 분자생물학적 방법에 의한 *Trichophyton rubrum*의 동정과 형별 판정. 의진균지 2001; 6: 219-228
-