

에이즈 환자에서 발생한 파종성 조류형 결핵균 감염 1예

순천향대학교 의과대학 감염내과¹, 병리과²

이설희¹ · 최재혁¹ · 최문한¹ · 신동원¹ · 최종효¹ · 김태형¹ · 전민혁¹ · 고은석² · 추은주¹

Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Infection in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Sul Hee Yi, M.D.¹, Jae Huk Choi, M.D.¹, Moon Han Choi, M.D.¹, Dong Won Shin, M.D.¹, Jong Hyo Choi, M.D.¹, Tae Young Kim, M.D.¹, Min Hyok Jeon, M.D.¹, Eun Suk Koh, M.D.² and Eun Ju Choo, M.D.¹

¹Division of infectious Disease, ²Pathology, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Nontuberculous *Mycobacteria*, especially *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection is a common opportunistic infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In patients with AIDS, MAC infection more frequently presents as disseminated form rather than localized infection. Disseminated MAC infection is associated with a high mortality rate in patient with AIDS. We report a case of disseminated MAC infection in an AIDS patient involving bone marrow, mediastinal lymph node and lung.

Key Words : *Mycobacterium avium* complex, AIDS

서론

비정형 결핵균(Nontuberculous *Mycobacterium*, NTM) 감염은 에이즈 환자의 기회감염의 중요한 원인으로 조류형 결핵균(*Mycobacterium avium* complex, MAC)은 NTM 감염의 가장 흔한 균주이다(1, 2). 에이즈 환자에 있어서는 조류형 결핵균 감염은 폐의 단독 감염증 보다는 파종성 감염이 주로 발생한다(3, 4). 파종성 조류형 결핵균 감염증은 폐 감염 외에, 림프절염, 심막염, 골수염, 피부나 연조직 농양, 성기 궤양, 중추신경계 감염 등을 일으키며 혈액이나 골수 등의 정상적인 무균적인 채액에서 균이 동정된다(5). 비정형 결핵균, 특히 파종성 조류형 결핵균 감염은 에이즈 환자에서 사망률을 증가시키는 하나의 중요한 요인이다(4, 5). 에이즈 환자에서 발생한 조류형 결핵균 감염증에 대한 국내 문헌으로는 뇌수막염 증례가 있으나 파종성 감염증에 대한 보고는 없었다(6).

저자들은 에이즈 환자에서 파종성 조류형 결핵균 감염증이 진단된 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

56세 남자 환자로 17년간 미얀마에서 생활을 해오다 입원할. 5개월 전 태국 여행 도중 발생한 전신의 피부발진 및 가려움증을 주소로 입원하였다. 5개월 전 태국 여행 중 발생한 상기 증상으로 태국 병원에서 보존적 치료를 받았으나 호전이 없었다.

입원 당시 혈압은 130/80 mmHg, 맥박수 80 회/분, 호흡수 20 회/분, 체온 36.5℃ 이었다. 의식은 명료하였으며 만성 병색 소견을 보였고, 전신 쇠약감을 호소하였다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗하였고 심잡음은 들리지 않았다. 흉부, 복부 및 사지에 피부 발진이 관찰되었다(Fig. 1). 일반혈액검사에서 백혈구 3,000/mm³ (호중구 76.8%, 림프구 13.8%), 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 183,000/mm³이었다. 생화학 검사에서 AST/ALT 58/68 IU/L, 혈액요소질소/크레아티닌 10/1.0 mg/dL, 총단백 7.5 g/dL, 알부민 3.9 g/dL 이었다. 사람면역결핍바이러스(Human Immunodeficiency virus, HIV)에 대한 Chemiluminescence HIV Ag/Ab Combo 법(Architect,

Submitted : 23 June 2008, Accepted : 22 August 2008

Correspondence : Eun Ju Choo, M.D.

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, 1174, Jung-dong, Gyeonggi 420-020, Korea

Tel : +82-32-621-5202, Fax : +82-32-621-5016

E-mail : mdchoo@schbc.ac.kr

Abbott)과 웨스턴블롯법(경기도 보건환경 연구원)에서 양성 반응을 보였고, 사람면역결핍바이러스 정량수치는 12,000 IU/mL, CD4 양성 T 림프구 5/μL (4%) 이었다. 흉부 X-선 촬영 결과 종격동이 확대된 소견이 있어 시행한 흉부 전산화 단층 촬영에서 여러 개의 종격동 임파선병증이 발견되었고, 양전자 방출 단층촬영(PET-CT)에서도 종격동 임파선 병증 및 섭취증가 소견이 관찰되었다(Fig. 2A, B). 피부 발진 조직 검사에서 카포시 육종 등 악성 종양이 의심되는 소견은 없었으며 결절성 양진(Prurigo nodularis)으로 진단되었다. 골수 조직 검사에서 임파종이 의심되는 소견은 없었으며 nested PCR (중합효소연쇄반응, polymerase chain reaction) 방법(Biosewoom)을 이용해 비정형 결핵균 및 결핵균 검사를 시행하였는데 모두 음성이었다.

입원 5일째 항레트로바이러스 치료(zidovudine, lamivudine, efavirenz) 및 주폐포자충페렴 예방 치료를 시작하였고 입원 12일째 흉강경을 이용한 종격동 임파선 생검을 시행하였다. 종격동 임파선 동결절편조직 검사결과 만성 육아종 소견과 항산균 도말 검사 양성으로 결핵성 임파선염 의심 하에 항결핵 화학요법(HERZ)을 시작하였다(Fig. 3A, B). 입원 13일째부터 호흡기 감소증을 동반한 열이 발생해 항생제 및 백혈구 촉진제를 투여하였고 2주 후 발열은 호전되었다. 입원 25일째 종격동 임파선 검체에서 시행한 비정형 결핵균 PCR이 양성이고 결핵균 PCR은 음성으로 비정형 결핵균 감염증으로 진단하고 clarithromycin, ethambutol, streptomycin으로 변경하였다. 입원 45일째 흉부 X-선 촬영에서 폐 우하엽에 경화(consolidation) 관찰되었고 입원 54일째 내원 당시 시행하였던 객담 배양 검사와 골수 검체에서 비정형 결핵균이 배양되었다. 입원 62일째 폐렴 및 호흡곤란이



Figure 1. Brownish colored macules or patches with scales in right lower arm. The skin lesions were on the entire body accompanied by pruritus. The largest lesion was 1.5 by 1 cm sized.

심해져 기관 삽관 및 인공 호흡기 치료를 시작하면서 입원 68일째 골수의 검체에서 비정형 결핵균 동정을 위해 시행했던 16S ribosomal RNA 유전자 검사의 결과가 조류형 결핵균으로 보고되었으며 이후 호흡부전 및 다기관 손상으로 인해 입원 74일째 사망하였다. 골수 조직에서 DNA를 추출해서 16S ribosomal RNA 유전자 검사를 의뢰하였는데(Biosewoom, Korea), 조류형 결핵균으로 진단한 과정은 다음과 같다. 중합효소 연쇄반응은 2회 연속하여 실시하였고 PCR 산물을 ethidium bromide가 첨가된 1% 아가로스 젤에서 전기영동하여 확인하였다. PCR 산물은 PCR purification Kit (Cosmo, Seoul, Korea)를 이용하여 정제하였고 정제된 PCR 산물과 각 forward (16S rDNA) 혹은 reverse 시발체 (ITS)를 넣고 BigDye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit (AB, CA, USA)를 이용하여 반응시키고 ABI PRISM 3730 XL Genetic Analyzer (ABI, USA)를 이용하여 염기 서열을 분석하고 Sequencing Analysis 3.7 software를 이용하여 정렬하였다. 정렬된 염기서열은 Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) database와 비교하였다.



Figure 2A. Enhanced chest CT shows multiple mediastinal lymphadenopathy.

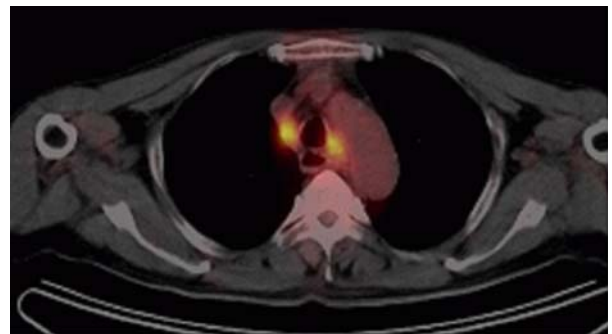


Figure 2B. PET CT shows increased uptake in multiple mediastinal lymph nodes.

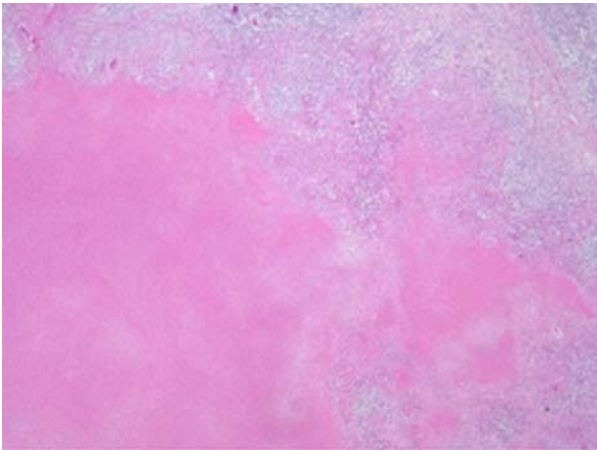


Figure 3A. Mediastinal lymph node biopsy shows chronic granulomatous inflammation ($\times 100$).

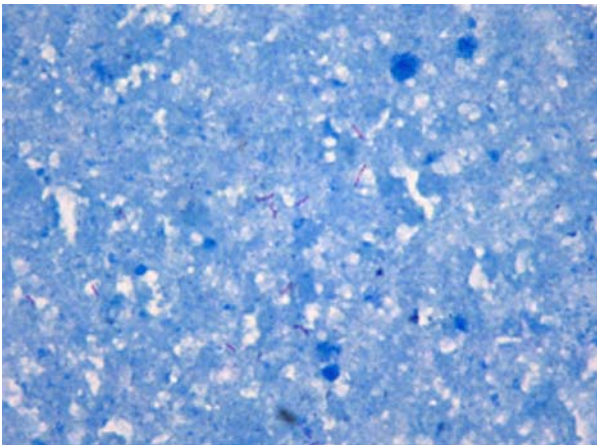


Figure 3B. Numerous acid-fast bacteria were noted on Ziehl-Neelsen stain in mediastinal lymph node biopsy ($\times 1,000$).

고 찰

1981년 6월 미국에서 처음으로 5명의 에이즈 환자가 공식 발견된 이후 사람면역결핍바이러스(human immune deficiency virus, HIV) 총 감염자수는 지속적으로 증가해 2007년 12월말 세계보건기구와 UNAIDS (Joint United Nations Program on HIV/AIDS) 공동 발표에 의하면 전 세계에 3천 3백 20만 명이 감염 생존자로 추정된다(7). 국내에도 질병관리본부 통계에 의하면 1985년 최초 환자 발생 이후 2007년 12월말 4,343명의 HIV 감염자가 생존하고 있다고 한다. 사망자수는 꾸준히 증가하고 있어 이제는 예방과 함께 사망자를 줄이려는 노력에 중점을 두어야 할 필요가 있다. 사망의 주요 원인의 하나로 기회감염이 있는데 결핵이 흔한 원인균이며 비정형 결핵균 감염에 대한 중요성이 대두되고 있다.

에이즈 환자에서 비정형 결핵균은 폐 감염 외에 과중성 감염이 주로 발생한다(3, 4). 본 증례는 에이즈 환자의 골수에서 항산균이 배양되었고 유전자 분석에 의해 조류형 결핵균으로 보고되어 과중성 조류형 결핵균 감염으로 진단된 경우로 종격동 림프절염과 골수, 폐 감염을 동반하였다.

비정형 결핵균은 폐질환을 가장 많이 일으키지만 에이즈 환자처럼 면역이 저하된 경우에는 폐질환 외에도 림프절염, 피부 및 연조직과 골 감염, 위장관 감염 등 전신에 과급된 과중성 질환을 주로 일으킨다. 증상으로는 고열, 체중감소, 복통, 전신의 림프절염 비대, 비장 종대 등이 관찰된다(8). 본 증례는 입원 한 지 약 8주째에 비정형 결핵균이 골수와 객담에서 증명되어 과중성 감염을 진단하였지만 초기 증상은 피부 발진 및 가피와 가려움 외에 동반된 증상은 없었다.

과중성 질환을 일으키는 주요 원인 균은 조류형 결핵균이며 CD4 양성 세포수가 μL 당 50개 미만에서 발생위험이 증가되며 조직소견으로는 면역반응이 거의 없으므로 육아종의 형성은 드물다(9). 과중성 조류형 결핵균 감염 시에 객담에서는 항산균 검출이 드물고 혈액배양에서는 90%정도에서 검출된다. 본 증례에서는 입원 후 지속적인 범혈구 감소증이 있었고 종격동 임파선 비대가 있었기 때문에 임파종 등의 악성종양을 감별하기 위해 양측 골수 검사 및 흉강경을 이용한 임파선 절제술을 시행하였는데, 악성종양을 나타내는 소견은 없었고 임파선 조직검사서 만성 육아종성 염증 증성 병변이 발견되었다.

비정형 결핵균 감염증의 치료는 일반 항결핵제에 잘 듣지 않고 재발률이 높으며 치료의 지속기간이 불확실한 문제가 있다. 조류형 결핵균 감염의 경우 clarithromycin을 포함한 병합 항생제를 투여한다. 1990년대에 HIV 감염자에서 과중성 조류형 결핵균 감염증을 예방하거나 치료하는데 clarithromycin의 효과가 증명된 이후 조류형 결핵균 폐질환 치료에 macrolide를 이용한 여러 연구가 발표되었고, 이를 바탕으로 미국 감염학회는 조류형 결핵균 폐질환 치료에 clarithromycin 또는 azythromycin, rifampicin 또는 rifabutin 그리고 ethambutol 등 최소한 세 가지 약제를 매일 병합 투여할 것을 권장하게 되었다. 그리고 객담 도말 양성 또는 공동을 동반하는 등 진행된 폐질환을 가진 환자는 초기 수개월 동안 streptomycin 근육 주사를 고려해야 한다고 하였다. 치료 기간에 대해서는 객담 배양음전이 이루어진 후 최소한 12개월 동안 더 치료를 하는 것을 권장하였다(8, 10). 본 증례에서는 입원 12일째 종격동 임파선 조직에서 항산균 도말 양성이 보여 isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide 로 항결핵 화학요법 시작하였고 입원 25일째 종격동 림프절염 조직에서 비정형 결핵균 PCR이 양성으로 나와

clarithromycin으로 변경하였다.

과중성 비정형 결핵균 감염의 예후는 불량한 것으로 알려져 있고 이는 비정형 결핵균 감염이 HIV 감염자 중에서도 CD4 양성 세포가 50개/ μ L 미만인 심한 면역 저하자에서 나타나기 때문에 추정된다(3). 본 증례의 환자는 CD4 양성 세포가 5개/ μ L로 심한 면역저하 상태로 호중구 감소증을 동반한 발열 및 폐렴으로 급성 악화되어 입원 74일째 호흡 부전으로 사망하였다.

비정형 결핵균은 토양이나 물 등에 널리 존재하는 균이지만 특히 면역이 저하되어 있는 에이즈 환자의 검체에서 분리될 때 단순 오염균으로 인식하기 보다는 과중성 감염까지 일으킬 수 있는 중요한 것으로 여긴다. 더구나 임상적으로 증상이 있으면서 비정형 결핵균 감염을 의심할 때 빠른 균 분리와 동정은 환자의 치료를 신속히 하고 예후를 좋게 하는데 중요하다. 전통적인 생화학적 동정으로는 균종 구분이 힘들고 시간과 숙련도가 필요한 단점이 있어 최근 신속 동정을 위한 방법들이 소개되고 있다(11). 그 중 한 방법이 PCR을 이용한 것으로 16S rRNA 유전자의 일부를 이용하여 균 동정을 하는데 고찰을 거친 비교적 정확한 자료로서 균종의 동정에 많이 이용된다(11, 12). 본 증례에서는 골수 배양 검체에서 16S rRNA 유전자 검사를 통해 조류형 결핵균이 진단되었다.

참 고 문 헌

- 1) Benator DA, Gordin FM. *Nontuberculous mycobacteria* in patients with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Infect* 11:285-300, 1996
- 2) Rossi M, Flepp M, Telenti A, Schiffer V, Egloff N, Bucher H, Vernazza P, Bernasconi E, Weber R, Rickenbach M, Furrer H. Swiss HIV Cohort Study. Swiss HIV cohort study. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in the Swiss HIV cohort study: declining incidence, improved prognosis and discontinuation of maintenance therapy. *Swiss Med Wkly* 131:471-7, 2001
- 3) Horsburgh CR Jr, Gettings J, Alexander LN, Lennox JL. Disseminated *Mycobacterium avium* complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985-2000. *Clin Infect Dis* 33:1938-43, 2001
- 4) Liao CH, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Hung CC, Chang SC. Discontinuation of secondary prophylaxis in AIDS patients with disseminated non-tuberculous mycobacteria infection. *J Microbiol Immunol Infect* 37:50-6, 2004
- 5) Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. CDC; National Institutes of Health; Infectious Diseases Society of America. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 53(RR15):1-112, 2004
- 6) Lee KD, Park WB, Jung HS, Kang CI, Kim DM, Kim HB, Oh MD, Choe KW. *Mycobacterium avium*-intracellulare meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Infect Chemother* 35:306-9, 2003
- 7) Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). 2007 AIDS epidemic update. 2007
- 8) Koh WJ, Kwon OJ. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Korean J Med* 74:120-31, 2008
- 9) Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 165:1082-5, 1992
- 10) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175:367-416, 2007
- 11) Shin S, Kim EC, Yoon JH. Identification of nontuberculous mycobacteria by sequence analysis of the 16S ribosomal RNA, the heat-shock protein 65 and the RNA polymerase beta-subunit genes. *Korean J Lab Med* 26:153-60, 2006
- 12) Harmsen D, Rothgnger J, Frosch M, Albert J. RIDOM: Ribosomal Differentiation of Medical Micro-organisms Database. *Nucleic Acids Res* 30:416-7, 2002