

HIV 감염에서 발생한 *Mycobacterium kansasii* 림프절염 1예

박선영 · 이가람 · 민지원 · 정자영 · 전영도 · 신형식 · 진범식

국립중앙의료원 내과

A Case of *Mycobacterium kansasii* Lymphadenitis in HIV-infected Patient

Nontuberculous mycobacteria (NTM) are widely present in the environment, although they rarely cause infection in humans. However, infection by NTM has been increasingly recognized worldwide in the context of the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic and therapeutic immunosuppression. *Mycobacterium kansasii* is a slow-growing photochromogenic mycobacterium, which mainly causes pulmonary infection in patients with predisposing lung diseases, and, occasionally, disseminated infection with poor outcomes in immunocompromised patients. We report on the first case of lymphadenitis caused by infection with *M.kansasii* in an HIV-infected patient in Korea. The patient showed significant improvement after receiving antituberculous therapy (isoniazid, rifabutin) in combination with surgical drainage and highly active antiretroviral therapy (abacavir, lamivudine, and lopinavir/ritonavir).

Key Words: *Mycobacterium kansasii*, Lymphadenitis, Human immunodeficiency virus

서론

비결핵 항산균(Nontuberculous mycobacteria, NTM)은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)과 나병균(*Mycobacterium leprae*)을 제외한 항산균을 말하며, 자연 환경에 정상적으로 널리 분포하고 있으나 병원성이 약해서 정상적인 면역능력을 가진 사람에서의 감염은 드물다고 알려져 있다. 최근 면역억제요법을 받은 환자 및 인간 면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염인의 증가로 인해 NTM 질환 발생 보고가 증가하고 있으며, NTM 동정을 이전보다 빠르고 정확하게 할 수 있는 진단법이 개발되면서 NTM에 대한 관심이 높아지고 있다[1].

*Mycobacterium kansasii*는 다른 NTM과 달리 토양이나 하천 등 자연환경에서는 분리되지 않고 도시의 상수도 시스템 내에서 주로 발견되는 균주로 결핵과 유사한 폐 질환을 발생시키고 면역기능이 저하된 환자에서 과중성 감염을 일으키나 피부 및 근 골격계의 연부조직 감염이나 림프절염은 드물게 일으키는 것으로 보고되고 있다[2]. 저자들은 HIV 감염인에서 *M. kansasii*에 의한 림프절염 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Seon Young Park, Ga Ram Lee, Ji Won Min, Ja Young Jung, Young Do Jeon, Hyoung-Shik Shin, and Bum Sik Chin

Department of Internal Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

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.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: July 10, 2012

Revised: September 14, 2012

Accepted: September 26, 2012

Correspondence to Bum Sik Chin, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center,

18-79 Euljiro 6-ga, Jung-gu, Seoul 100-799, Korea

Tel: +82-2-2260-4748, Fax: +82-2-2268-0803

E-mail: moberrer@hanmail.net

증례

48세 남성이 HIV 감염 및 폐결핵 의증에 대한 추가 검사 및 치료를 위해 전원 되었다. 환자는 노숙 생활하며 지내던 자로 내원 2개월 전 혈변을 주소로 본원 내원하여 시행한 상부 위장관 내시경 및 대장내시경 검사에서 거대세포바이러스에 의해 유발된 위궤양 및 대장염 소견 관찰되어 ganciclovir 정주하였으며 진단과정에서 시행한 anti-HIV antibody (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 검사상 양성, western blot 양성소견 보여 HIV 감염으로 확진 되었다. 당시 CD4+ T림프구 수는 10 cells/mm³, HIV-1 RNA 정량검사는 217,000 copies/mL 이었다. Zidovudine, lamivudine, lopinavir/ritonavir로 항레트로바이러스 치료 시작하였고 증상 호전되어 퇴원하였으며 이후 환자는 외래 방문을 하지 않았다. 내원 15일 전 교통사고로 타 병원 방문하여 뇌내출혈, 비골 골절 진단받았으며 흉부 X-선 검사에서 폐결핵 의심되어 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide로 항결핵 치료 시작하였고 HIV 감염에 대한 항레트로바이러스제 투여 등 추가 검사 및 치료 위해 본원으로 전원 되었다.

내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 100/min, 호흡 18/min, 체온 36.4°C였다. 만성 병색을 보였으며, 의식은 명료하였다. 왼쪽 턱밑샘 부위에 2×2 cm 크기의 압통을 동반한 림프절이 촉진되었다. 호흡음

은 정상이었으며 수포음이나 천명음은 청진되지 않았다. 심음은 규칙적이었고, 심잡음은 없었다. 복부는 부드럽고 편평했으며 장음은 정상이었다. 간 및 비장 종대는 없었으며 복부의 압통이나 반발 압통은 없었고 신경학적 검사상 이상 소견은 없었다.

말초 혈액 검사에서 백혈구 1,500/mm³ (호중구 13%, 림프구 69%, 단핵구 9%, 호산구 7%), 혈색소 9.3 g/dL, 헤마토크리트 27.2%, 혈소판 183,000/mm³ 이었으며, 혈청 생화학 검사상 총단백 7.6 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, 아스파르테이트아미노전달효소 52 IU/L, 알라닌아미노전달효소 17 IU/L, 총빌리루빈 0.5 mg/dL, 혈액요소질소 13 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 나트륨 134 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L 이었다. CD4+ T림프구 세포 수는 114 cells/mm³, HIV-1 RNA 정량검사는 373,000 copies/mL 이었다. 객담 검사에서 항산균 염색과 결핵 중합효소 연쇄반응 검사는 음성이었다.

흉부 X-선 검사에서 이상소견이 관찰되지 않았고, 흉부 전산화단층촬영에서 양쪽 폐와 종격동의 이상소견은 관찰되지 않았으나 2×2 cm 크기의 왼쪽 턱밑 림프절 종대 소견이 관찰되었다(Fig. 1A).

환자의 증상과 신체검사 소견 그리고 흉부 전산화단층촬영에서 폐결핵을 의심할 만한 소견은 관찰되지 않았으나 결핵성 림프절염을 고려하여 isoniazid, rifabutin, ethambutol, pyrazinamide의 항결핵 치료를 지속하였고, 말초 혈액 검사에서 빈혈 및 호중구감소증 소견 보여 abacavir, lamivudine, lopinavir/ritonavir로 항레트로바이러스 치료를 시작하였다. 결핵성 림프절염 감별 위해 입원 6일째 왼쪽 턱밑 림프절에서 세침흡인검사를 실시하였다. 세포검사상 불명확한 경계의 육아종 및 다형성 림프구양 세포들이 관찰되었고(Fig. 2A) 악성 세포는 보이지 않았다. 항산균 염색 결과 소수의 항산균이 관찰되어(Fig. 2B) 결핵성 림프절염 의심 하에 항결핵 치료를 지속하고 경과를 관찰하였다. 입원 12일째 왼쪽 턱밑 경부 림프절의 크기가 증가하고(Fig. 1B), 발적이 심해지며 화농성 분비물이 배출되었다. 결핵성 림프절염의 농양성 변화 의심 하에 절개 및 배농을 시행하고 2차 세균감염을 배제할 수 없어 ampicillin/sulbactam 3 g을 하루 네 번 정주하였다. 입원 22일째 오른쪽 귀 앞 부위에 2×2 cm 크기의 압통을 동반한 새로운 종괴가 발생하여 세침흡인검사를 시행하였으며 세포검사상 유사피 조직구들과 육아종이 관찰되었고 항산성 염색 결과는 음성이었다. 항결핵 치료에도 불구하고 왼쪽 턱밑 림프절의 비대 및 오른쪽 컷바퀴앞 림프절의

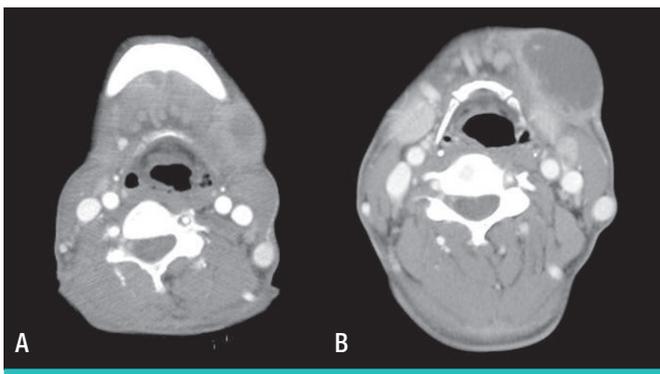


Figure 1. Computed tomography shows a central low density with peripheral rim enhancement in the left submandibular lymph node. Follow-up imaging (B, on hospital day 12) shows an increase in size despite antituberculous therapy, compared with the initial study (A, on hospital day 2).

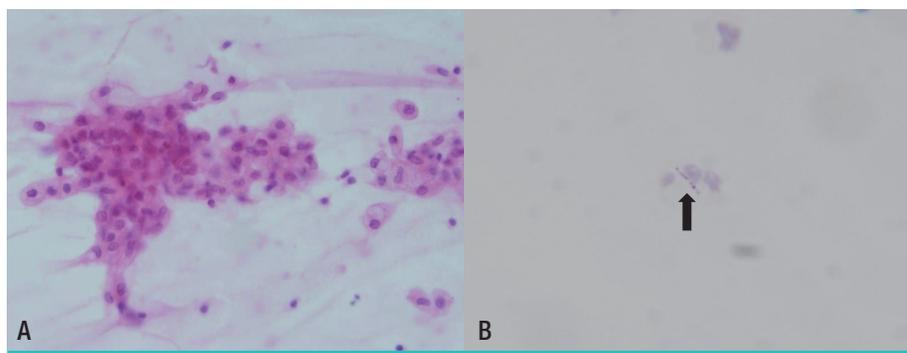


Figure 2. (A) A few poorly formed granulomas and polymorphous lymphoid cells are seen in submandibular lymph node aspirates (H&E stain, ×400). (B) Long, beaded acid-fast bacilli are seen in submandibular lymph node aspirates (Ziehl-Neelsen stain, ×1,000).

새로운 병변 발생 소견 보여 역설적 반응 또는 약제 내성 결핵균이나 비결핵 항산균 감염 가능성을 고려하여 반복적으로 항산성 도말 및 배양 검사를 시행하였다. 입원 30일째 환자가 양안 시야 흐림을 호소하여 안과 진료 시행하였으며 우안 전체포도막염 및 좌안 거대세포바이러스 망막염 소견 보여 prednisolone 50 mg/day, valganciclovir 900 mg/day 투여 시작하였고 ethambutol의 약제 부작용 가능성을 고려하여 ethambutol 복용을 중단하였다. 입원 13일째 의뢰한 왼쪽 턱밑 림프절의 농성 분비물에 대한 항산균 배양검사서 4주 경과 후 집락형성이 관찰되었다. 배양된 집락은 NTM으로 판정되었고 23S rRNA gene PCR-hybridization을 이용한 GenoType Mycobacterium assay (Hain Lifescience, Nehren, Germany)를 시행하여 입원 65일째 *M. kansasii*를 동정하였다. 이에 *M. kansasii*에 대한 항균효과가 없는 pyrazinamide의 복용을 중단하였고 *M. kansasii* 동정 시점에 림프절염 병변이 거의 소실된 상태로 시력 손상을 유발할 수 있는 ethambutol을 제외한 isoniazid, rifabutin 2제로 치료를 지속하였다. *M. kansasii*에 대한 약제 감수성 검사 결과 rifampin, amikacin, clarithromycin에 감수성, ciprofloxacin, sulfamethoxazole에 대해 내성을 보였다. 환자는 전신 상태 및 림프절 종창 소견 호전되어 퇴원하였고 isoniazid, rifabutin으로 치료를 지속하며 외래 추적관찰 중이다.

고찰

NTM은 임상 및 병리 소견이 결핵과 유사하지만 자연환경에 정상적으로 존재하고 있어 검체에서 동정되어도 대부분 오염균 또는 집락균 등의 비병원성으로 간주되었다[1]. 그러나 최근 면역기능 저하 환자나 HIV 감염 환자의 증가에 따라 NTM 관련 질환이 증가하고 있어 그 중요성이 높아지고 있다[3]. NTM 감염 질환의 발생률과 유행률은 정확히 알려져 있지 않지만 미국에서는 검사실에서 배양되는 항산균 중 NTM이 차지하는 비율이 1980년대 30%에서 최근 50% 이상으로 증가하였고 국내 자료에 의하면 1990년대 이후 NTM이 분리되는 비율이 증가하여 20-30%에 이르고 있다[2].

*M. kansasii*는 1953년 Buhler와 Pollack에 의해 처음 발견되었다. 천천히 자라는 광발색균으로 섭씨 37도, Lowenstein-Jensen agar에서 가장 잘 자라며 빛에 노출시 황색 색소를 생산한다. 사람 간의 전파는 없으며 다른 NTM과 다르게 상수도 시스템, 수영장, 하수도 등과 같은 인공적 환경에서 잘 자란다[4]. 주로 진폐증, 만성폐쇄성 폐질환, 암과 같은 기저질환이 있는 중년 남성에서 결핵과 유사한 폐질환을 일으

키는데 미국과 일본에서는 *Mycobacterium avium complex* (MAC)에 이어 두 번째로 흔한 NTM 폐질환의 원인균이고 국내에서도 최근 진단되는 환자수가 증가되고 있다[2]. 또한 CD4+ T림프구 50 cells/mm³ 미만의 AIDS 환자나 장기이식수여자와 같은 면역저하자에서 파종성 질환을 일으키며 드물지만 피부감염과 골수염, 림프절염을 일으키기도 한다[5].

NTM에 의한 림프절염은 어린이에서 흔하며 HIV 감염이 없는 성인에서는 드물게 발생한다. 어린이에서 발생한 *M. scrofulaceum*에 의한 경우 림프절염의 증례가 1979년에 Wolinsky에 의해 보고되었으며, 1992년 Pang이 서부호주의 환자들을 대상으로 보고한 자료에 의하면 7세 미만의 어린이에서 항산균 림프절염의 원인균으로 MAC이 74%, *M. scrofulaceum*이 20%, *M. tuberculosis*가 4%를 차지하였지만 성인에서는 원인균의 89%가 *M. tuberculosis*이었고 MAC이 1.9%, *M. scrofulaceum*이 4%를 차지하였다[6]. NTM 림프절염은 대부분 일측성이며 전신증상을 동반하지 않고 서서히 발생하는데, 림프절이 빠르게 커져 파열되기도 하고 누공을 형성하여 지속적인 배농을 필요로 하기도 한다[5].

의학문헌데이터베이스 KoreaMed와 PubMed를 이용하여 문헌을 검색한 결과 성인에서 림프절에 국한해 *M. kansasii* 감염을 유발한 증례는 1례가 확인되었으며 파종성 질환이 아니면서 피부감염 또는 폐 감염이 동반되어 림프절염이 발생한 4례가 보고되었다(Table 1). 환자의 평균 연령은 45.0±19.4세였으며 이 중 3례가 HIV 감염, 급성 골수성 백혈병과 같은 면역저하자에서 발생하였다. 모든 환자가 isoniazid, rifampin, ethambutol을 바탕으로 한 약제로 치료받았으며 단순 림프절염 및 림프절염과 피부감염이 동반된 3례의 환자는 치료 후 호전되었고, 폐렴이 동반된 2례 중 1례는 사망하였으며 다른 1례는 전원되어 예후를 확인할 수 없었다. *M. kansasii* 림프절염의 예후와 관련된 자료는 제한적이지만 항레트로바이러스 치료 도입 후 HIV 감염인에서 발생한 *M. kansasii* 감염증의 24개월 생존율이 16%에서 65%로 개선되었고 파종성 질환이 아닌 경우 장기생존이 2.45배 정도 많았다고 보고된 바 있다[7].

NTM 감염 질환의 진단을 위해서는 초기에 NTM 감염을 의심하는 것이 중요하고 조직검사와 배양검사를 필수적으로 시행해야 한다[4]. 항산균이 배양되면 배양된 균이 결핵균인지 NTM인지를 감별해야 하는데 NTM은 전통적으로 집락의 색소침착, 성장속도, 생화학적 검사에 대한 반응에 따라 동정을 해왔으나 최근에는 DNA 표지자, 고성능 액체크로마토그래피, *rpoB*, *hsp65* 유전자를 대상으로 한 중합효소연쇄 반응-제한절편길이다형성 등을 이용하여 보다 빠른 균 동정을 하고 있

Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Localized *M. kansasii* Lymphadenitis on Previously Published Literatures

Sex/Age	Associated condition	Infection	Treatment regimens	Outcome	Reference
M/36	HIV	Skin, inguinal LN	INH, RFP, EMB	Recovered	[8]
F/79	None	Disseminated skin lesion, mediastinal LN	INH, RFP, EMB	Recovered	[9]
M/37	AML	Lung, LN	INH, RFP, EMB, PZA	Died	[10]
F/31	HIV, VZV	Lung, LN	INH, RFP, EMB, PZA, clarithromycin	Referred	[10]
F/42	None	LN	INH, RFP, EMB, PZA, clarithromycin	Recovered	[10]

M, male; F, female; LN, lymph node; INH, isoniazid; RFP, rifampin; EMB, ethambutol; PZA, pyrazinamide; AML, acute myeloid leukemia; VZV, varicella zoster virus.

다[2].

M. kansasii 폐질환의 치료는 미국 흉부학회와 미국 감염학회의 치료 지침에 의하면 rifampin 10 mg/kg/day (최대 600 mg), ethambutol 15 mg/kg/day, isoniazid 5 mg/kg/day (최대 300 mg), pyridoxine (50 mg/day)로 12개월 동안의 배양음전기간을 포함하여 치료할 것을 권장하고 있으며 rifampin에 내성이 있는 경우 clarithromycin, moxifloxacin, ethambutol, sulfamethoxazole, streptomycin 등의 항생제에 대해 감수성검사를 시행하여 이 결과에 따라 최소 3제를 병합하여 치료하도록 하고 있다. *M. kansasii* 림프절염에 대해 정립된 치료 지침은 없으며, 면역기능이 양호한 환자에서 국한된 NTM 림프절염의 치료는 수술적 절제가 원칙이다[5].

많은 NTM에서 시험관내 약제 감수성 결과와 항결핵제에 대한 임상적 반응이 잘 일치하지 않는데, *M. kansasii* 일부 균주는 약제감수성을 결정하는 농도에서는 isoniazid와 streptomycin 등에 내성을 보이거나 조금 더 높은 농도에서는 감수성을 보인다[6]. 따라서, *M. kansasii* 감염 질환에서는 rifampin을 제외한 다른 항결핵제에 대해서는 감수성 검사를 시행할 필요가 없으며 rifampin에 감수성을 보이는 경우 isoniazid와 ethambutol 등을 함께 투여하면 이들 약제의 감수성검사결과와 상관없이 양호한 치료효과를 나타낸다[11].

본 증례에서는 림프절의 세침흡입검사를 통해 시행한 항산균 도말 검사에서 항산균이 관찰되어 결핵성 림프절염을 의심하였고 항결핵 치료 및 항레트로바이러스 치료를 하였으나 림프절이 커지며 농성 분비물이 배출되고 새로운 병변이 발생하였다. 농성 분비물에 대한 배양 검사에서 *M. kansasii*가 동정되었고 ethambutol의 약제 부작용 가능성을 고려하여 ethambutol을 제외한 isoniazid, rifabutino로 치료를 지속하였으며 이후 병변이 점차 호전되는 소견을 보였다. 항결핵 치료 중에 다른 이차적 감염 소견이 없고 약제 내성균에 의한 감염 등 치료 실패의 다른 설명 가능한 이유 없이 치료 시작 당시에 없던 새로운 병변이 생기거나 이전의 병변이 악화되는 것을 역설적 반응이라고 하는데 대부분 항결핵 치료를 지속적으로 유지하면 호전되고 일부에서는 스테로이드 치료 등이 도움이 될 수 있다[12, 13]. 또한 HIV 감염 환자에서 항레트로바이러스 치료를 시행한 초기에 나타나는 이러한 역설적 반응을 면역 재구성 증후군이라고 하는데 이는 항레트로바이러스 치료 후 CD4+ T림프구와 CD8+ T림프구의 증가로 인해 숙주의 면역 기능이 부분적으로 회복되면서 기존의 기회질환과 관련된 증상 및 징후가 악화되거나 불현성 기회질환에 대한 면역반응이 나타나는 현상으로 여겨진다[14]. *M. kansasii*가 1차 항결핵제에 감수성을 보이는 균주이고 약제 감수성 검사에서도 rifampin에 대해 감수성을 보였으나 치료 초기에 병변이 악화되었던 것은 항레트로바이러스 치료를 시작한 지 약 2주 후 발생한 점, 치료시작 약 3주 후 시행한 HIV-1 RNA 정량검사가 80 copies/mL로 치료전보다 3-log 이상 감소한 점 등을 고려할 때 면역 재구성 증후군의 가능성을 배제하기 어려울 것으로 여겨진다.

본 증례는 HIV감염인에서 림프절에 국한되어 *Mycobacterium kansasii* 감염이 발생한 경우이다. 파종성 감염에 동반된 양상이 아닌 *Mycobacterium kansasii* 림프절염은 매우 드문 것으로 알려져 있으며 이에 저자들은 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Koh WJ, Kwon OJ. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Tuberc Respir Dis* 2004;56:5-17.
2. Koh WJ, Kwon OJ. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Korean J Med* 2008;74:120-31.
3. Kim JH, Suh JT, Park SY, Lee HJ, Lee WI. Clinical evaluation of 10 cases of nontuberculous mycobacteria isolated from sputum. *Korean J Lab Med* 2004;24:49-52.
4. Park HJ, Yu H, Choi SH, Sung H, Hong JP, Kim JJ, Lee SO. A case of *Mycobacterium kansasii* cutaneous infection in a heart transplant recipient. *Korean J Med* 2001;81:121-5.
5. 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* 2007;175:367-416.
6. Reddy VC, Prasad CE, Aparna S, Gokhale S, Anjeneyulu. A study of mycobacterial species causing lymphadenitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008;39:130-5.
7. Santin M, Alcaide F. *Mycobacterium kansasii* disease among patients infected with human immunodeficiency virus type 1: improved prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:673-7.
8. Stellbrink HJ, Koperski K, Albrecht H, Greten H. *Mycobacterium kansasii* infection limited to skin and lymph node in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:457-8.
9. Kotb R, Dhote R, Garcia-Ricart F, Permal S, Carlotti A, Arfi C, Christoforov B. Cutaneous and Mediastinal Lymphadenitis due to *Mycobacterium kansasii*. *J Infect* 2001;42:277-8.
10. Saritsiri S, Udomsantisook N, Suankratay C. Nontuberculous mycobacterial infections in King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2006;89:2035-46.
11. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Treatment guidelines for tuberculosis. 4th ed. 2005; 142-3.
12. Hung SC, Chang SC. New pulmonary lesions during therapy for extrapulmonary tuberculosis. *Chest* 1999;116:1794-7.
13. Song JY, Cheong HJ. Diagnosis and treatment of cervical lymphadenitis from a standpoint of infectious disease specialists. *Infect Chemother* 2008;40:76-82.
14. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54.