

정상면역 환자에서 외상 후 발생한 *Mycobacterium fortuitum*에 의한 무릎아래주머니염 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 조직병리학교실², 정형외과학교실³, 진단검사의학과⁴

박동원¹ · 김지은¹ · 백수영¹ · 박혜선¹ · 손창남¹ · 안성온¹ · 박예정¹ · 장시형² · 백승삼² · 최충혁³ · 최태열⁴ · 배현주¹

Post-traumatic Infrapatellar Bursitis due to *Mycobacterium fortuitum* in an Immunocompetent Patient

Dong Won Park, M.D.¹, Ji Eun Kim, M.D.¹, Su Young Back, M.D.¹, Hye Sun Park, M.D.¹
Chang Nam Son, M.D.¹, Seong Eun Ahn, M.D.¹, HyeJeong Park, M.D.¹, Si Hyong Jang, M.D.²
Seung Sam Paik, M.D.², Chung Hyuk Choi, M.D.³, Tae-Yeal Choi, M.D.⁴ and Hyunjoo Pai, M.D.¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Infectious Disease, ²Department of Histopathology

³Department of Orthopedic Surgery, ⁴Department of laboratory Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Mycobacterium fortuitum is a rare pathogen, frequently found in water, soil, animals and plant materials. It can cause infections involving skin, soft tissue and skeletal system after direct inoculation of the pathogen through surgical traumas, punctures and injections. We report a case of infrapatellar bursitis caused by *M. fortuitum* in an immunocompetent, 42-year-old female, which occurred after bicycle trauma. She experienced marked improvement after surgical excision and debridement of the wound site and antimicrobial therapy.

Key Words : *Mycobacterium fortuitum*, Rapidly growing mycobacteria, Trauma, Bursitis, Immunocompetent

서론

*Mycobacterium fortuitum*은 *M. fortuitum* complex에 속하는 급속성장미코박테리움으로, 토양이나 물 등 자연계에서 주로 부패균으로 존재한다. 1938년 Cruz에 의해 병원성 균으로 처음 보고된 이후 최근 인체 감염에 대한 보고가 증가하고 있다(1). 임상적으로 외상(2)이나 주사(3), 유방이식(4)과 같은 외과적 시술과 관련된 국소감염에서 중심정맥도관과 관련된 혈류감염(5)과 같은 파종성 감염까지 다양한 형태로 나타날 수 있다. 파종성 감염의 경우, 주로 면역 저하

환자에서 보고되어 왔으나 최근에는 정상면역 환자에서의 발병이 증가하고 있다(6). 또한 미용실에서 같은 수조를 이용하여 발 마사지를 받은 환자들에서 *M. fortuitum*이 집단 감염된 보고가 있으며(7), 국내에서도 외상(8, 9), 의학적 술기(10)와 침술(11) 등을 통한 *M. fortuitum*의 국소피부감염은 보고되었으나, 결합조직, 연조직 및 근골격계를 침범한 증례는 아직 보고된 바가 없다.

저자들은 면역 정상 환자에서 외상 후 *M. fortuitum*에 의한 관절주위 무릎아래주머니염이 발생하여 치료한 1예를 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

42세 여자가 통증을 동반한 좌측 무릎의 홍반과 종창으로 내원하였다. 내원 1달 전 자전거를 타다가 넘어져 좌측 무릎에 찰과상을 입었으나 별다른 치료 없이 지냈고, 내원 1주

Submitted : 23 June 2008, Accepted : 5 September 2008

Correspondance : Hyunjoo Pai, M.D., PhD.

Department of Internal Medicine, Division of Infectious disease, Hanyang University College of Medicine, 17 Haengdang-dong Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel : +82-2-2290-8356, Fax : +82-2-2298-9183

E-mail : paihj@hanyang.ac.kr

전부터 좌측 무릎의 홍반과 종창으로 응급실 통해 정형외과로 입원하였다. 환자는 문진에서 결핵의 과거력이나 가족력은 발견할 수 없었고, 입원 당시 급성 병색을 띄고 있었으나 발열은 관찰되지 않았다. 결막은 약간 창백했고, 흉부 및 복부진찰에서 특이소견 없었으며 종창된 좌측 무릎은 발적, 국소열 및 압통이 동반되어 있었으나 운동한계는 호소하지 않았다.

일반혈액검사, 혈액화학검사, 당검사, 소변검사, 대변검사 및 간염검사에서 모두 정상소견이었고, 사람면역결핍바이러스 항체 검사는 음성소견을 보였으나, 적혈구침강속도는 63 mm/hr, C 반응 단백질은 6.4 mg/dL로 상승되었다. 단순흉부촬영상에서 양측 폐의 이상소견 없었으며, 무릎 방사선촬영상에서 연조직 부종이 관찰되었고, 골절, 탈구 및 퇴행관절염의 증거는 없었다.

입원 2일째 38.3℃의 열이 발생하여 1세대 세팔로스포린(cefazolin 2 g/일)을 투여하였다. 입원하여 시행한 좌측 무릎 자기공명영상(MRI)에서 좌측 가쪽초승달연골(lateral meniscus) 파열과 함께 무릎아래주머니염(infrapatellar bursitis)이 관찰되었고, 입원 4일째 환측에서 시행한 고름도말검사에서 AFB (3+)로 결핵주머니낭염을 의심하여 항결핵제(isoniazid 300 mg/일, rifampin 600 mg/일, ethambutol 800 mg/일, pyrazinamide 1.5 g/일)를 투여하였다. 이후 열은 일시적으로 호전되었으나 환측의 발적, 국소열과 압통은 여전히 지속되었다. 입원 18일째 38.9℃의 열이 발생하여 시행한 세균배양 검사와 진균배양 검사에서 모두 음성이었고, 연조직염이 복합되어 있을 것으로 생각하여 기존 항결핵제를 유지하고 1세대 세팔로스포린과 아미노글리코사이드(isepamicin, 8 mg/kg/일)를 2주간 병용투여 하였다. 이후에도 환자는 고열이 지속되고 전신상태 악화되어 감염내과로 전과되었다. 입원 40일째 전신상태 악화되고, 좌측 무릎의 발적과 종창은 더 진행하였으며, 정상이던 우측 무릎의 발적, 압통을 동반한 종창이 새로이 발생하였다. 시행한 고름 배양검사에서 TB-PCR 음성으로, 의심되는 균종인 비정형미코박테륨 외에 노카르디아를 배제할 수 없고, 새로운 병변의 발생으로 전신감염을 의심하여 1주일간 trimethoprim-sulfamethoxazole을 정맥 주사한 이후 경구 투여하였다(trimethoprim 480 mg/일, sulfamethoxazole 2,400 mg/일). 이와 함께 입원 46일째 양측 무릎의 절개 배농을 시행하였고 수술 중 시행한 양측 무릎의 환부 조직검사에서 AFB가 확인되었다(Fig. 1). 환자는 수술적 치료와 TMP-SMX를 투여하면서 증상 호전되었고 입원 72일째 퇴원하였다.

균을 동정하기 위하여 rpoB gene을 이용한 PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 분석과 증폭산

물의 염기서열을 확인하였다(12, 13). rpoB gene을 증폭하기 위한 primer는 RPO1 (5-TCAAGGAGAAG CGCTACGA-3)과 RPO2 (5-GGATGTT GATCAGGGT CTGC-3)를 사용하였다. PCR 반응액 20 µL에는 DW 8.8 µL, 10×reaction buffer (Bionics, Seoul, Korea) 2 µL, 20 mM MgSO₄ (Bionics, Seoul, Korea) 1 µL, 100 p mol rpoB-r primers 각각 2 µL, Taq DNA polymerase (Bionics, Seoul, Korea) 0.2 µL, 25 mM dNTP Mixture (Bio Basic Inc., Canada) 2 µL, DNA sample 2 µL가 들어있었다. PCR 반응은 94℃ 5분간의 분리과정을 거친 후 94℃ 1분; 58℃ 1분; 72℃ 1분을 35회 시행하였고 72℃ 7분으로 마무리하였다. 증폭산물을 전기영동하여 360 base pairs (bp)의 DNA 절편을 확인한 뒤, 제한효소(*MspI*, *HaeIII*)를 첨가하여 RFLP를 시행했고, *MspI*에서 175, 105, 70 bp, *HaeIII*에서 120, 90, 80 bp의 DNA절편을 확인하여 *M. fortuitum* (type 1)를 동정하였다(Fig. 2). 증폭산물을 정제한 후 같은 primer를 이용하여 염기서열을 결정하였고 결과는 *M. fortuitum* (*M. fortuitum* rpoB gene의 GeneBank number, AY147165)과 일치하였다. 추후 시행한 항생제 감수성 검사에서 gatifloxacin, moxifloxacin, amikacin, capreomycin, prothionamide에 대해 감수성을 나타내었고, isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin, kanamycin, cycloserine, para-aminosalicylic acid, ofloxacin, rifabutin 등의 약제에 내성을 보였다. 환자는 외래 추적하던 중 전신 발진과 소양증이 발생하였고 TMP-SMX의 부작용으로 생각되어 doxycycline (200 mg/일)으로 바꾸어 총 6개월간 투여하였다. 약을 중단한 지 4개월 재인 현재 환자는 재발 없이 지내고 있다.

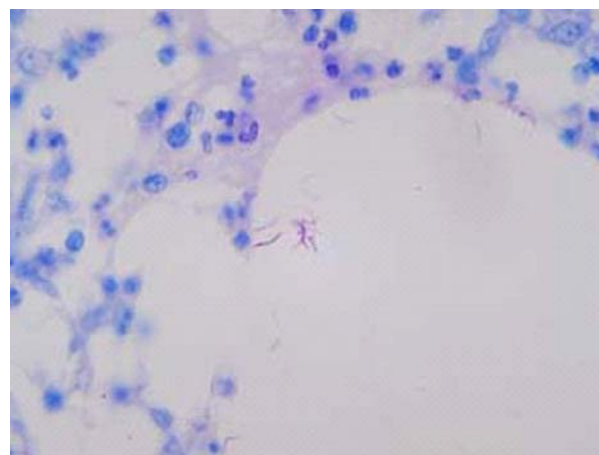


Figure 1. Several acid-fast bacilli with long slender brain observed by AFB stain (AFB ×1,000).

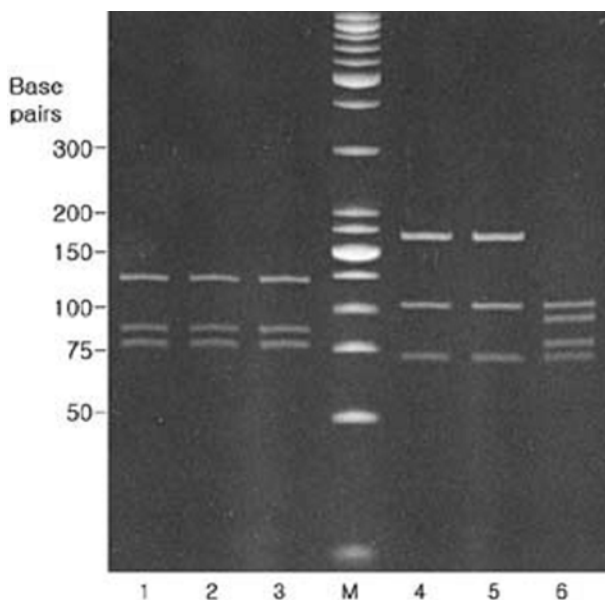


Figure 2. PCR-RFLP band patterns by *Hae*III (Lanes 1-3) and *Msp*I (Lanes 4-6) digests of PCR-amplified sequences. 2 Bands of Lane M, 25 bp DNA ladder; Lanes 1 and 4, samples from patient; Lanes 2 and 5, *M. fortuitum* type 1 controls; Lanes 3 and 6, *M. fortuitum* type 2 controls.

고 찰

현재 100종 이상의 비정형미코박테륨이 발견되었고, 이중 약 60여 종은 질병을 일으키는 병원체로 알려져 있다(1). 비정형미코박테륨은 병원성 측면에서 결핵균만큼 심각하지는 않지만, 전 세계적으로 후천성면역결핍증후군 환자와 면역억제제 사용자의 증가로 감염의 발생빈도가 증가하고 있으며, 최근에는 면역정상 환자에서도 중증 감염을 일으킬 수 있다는 증례가 보고되면서 관심이 증가되는 추세이다(1-3, 6-9, 11).

비정형미코박테륨은 7일 이내에 빠르게 성장하는 급속성장미코박테륨과 성장에 7일 이상 걸리는 저속성장미코박테륨으로 구분된다. 급속성장미코박테륨은 *M. fortuitum*을 포함한 *M. fortuitum* complex (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. mucogenicum*)와 *M. chelonae/abscessus* group (*M. chelonae*, *M. abscessus*), *M. smegmatis* group (*M. smegmatis*, *M. goodii*, *M. wolinskyi*)에 속하며, 저속성장미코박테륨에는 *M. avium* complex (*M. avium*, *M. intracellulare*), *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. simiae* 등이 속한다(1, 12).

*M. fortuitum*을 포함한 급속성장미코박테륨은 토양, 물 어디에서나 존재하는 부패균으로 외상, 주사 및 침술 등에 의한 국소피부 감염에서 파종성 균혈증까지 다양한 임상양

상을 갖는다(2-11). 연조직염, 종기증, 궤양 및 통증성 결절 등의 피부 감염은 접촉 후 1-2개월 내에 증상을 보이거나(13), 드물게 15년까지의 잠복기를 가지는 예도 있었다(14).

급속성장미코박테륨 중 *M. fortuitum*, *M. chelonae*와 *M. abscessus* 감염이 피부, 연조직 및 근골격 감염을 유발할 수 있다고 알려져 있다(1, 12). *M. fortuitum* 감염은 외상, 침술, 주사 및 유방이식과 같은 외과적 수술에 의해 병원체가 직접 접종된 후 발생하고(2, 4, 8-10) 보통 산발성으로 발생하지만, 미용실에서 같은 수조를 이용하여 발 마사지를 받은 환자에서 집단유행의 형태도 보고되어 있다(7, 15). 국내에서는 침술, 주사와 외상에 의한 *M. fortuitum*의 국소피부 감염이 보고되었으나(8-10), 본 증례와 같이 연조직, 근골격계 조직인 관절주위 주머니낭염은 아직 국내에서 문헌보고가 된 바가 없었다.

비정형미코박테륨은 Ziehl-Neelsen 염색에서 항산성을 보이는데, 이는 미코박테륨 병원균의 대부분을 차지하는 결핵과 감별이 필요하며, 본 증례에서와 같이 항산염색에서 약한 양성을 보이는 노카르디아로 오인될 수 있어 주의가 필요하다(16). 비정형미코박테륨은 임상적 중요성과 치료방법이 결핵, 노카르디아증과 다르고, 항생제 감수성 양상이 비정형미코박테륨 군종에 따라 서로 다르기 때문에, 비정형미코박테륨을 정확히 진단하고 종 수준까지 동정하는 것이 필수적이다(12).

비정형미코박테륨의 군종 동정은 일반적으로 균 배양법에 기초한 생화학적 실험 방법이 가장 널리 이용되고 있다. 그러나 이 방법은 비정형미코박테륨 군종에 따른 성장속도의 차이가 있고 실험실마다 재현성이 부족하기 때문에 임상적으로 사용하는데 한계가 있다(1, 12, 17). 최근 16S rRNA 유전자를 표적으로 하는 방법과 RNA polymerase β subunit을 코딩하는 *rpoB* 유전자를 이용하는 분자생물학적 방법을 사용하고 있다(17-19). 본 증례에서는 *rpoB* gene을 이용한 PCR-RFLP analysis법을 이용하여 *M. fortuitum*을 동정하였고 중합산물 염기서열분석으로 확인하였다.

*M. fortuitum*은 근골격계 감염을 일으킬 수 있는 다른 급속성장미코박테륨인 *M. abscessus*, *M. chelonae*에 비해 내성이 적어 항생제 치료가 효과적이라 알려져 있다(12). *M. fortuitum* 감염에 일차적으로 선택될 수 있는 항생제로는 fluoroquinolone, cefoxitin, imipenem, amikacin/gentamicin, sulfamethoxazole, TMP-SMX, minocycline, doxycycline, tetracycline 등이 있다. 일반적으로 *M. fortuitum*은 실험실 검사에서 90% 이상의 감수성을 보이는 fluoroquinolone, cefoxitin, imipenem, minocycline, amikacin/gentamicin과 달리, TMP-SMX (61-90%), doxycycline (46-

89%), clarithromycin (14-80%)에 대해 다양한 감수성을 보이고, 본 증례와 같이 대부분의 항결핵제에 내성을 보이기 때문에 항생제 감수성 검사를 통한 적절한 항생제의 선택이 중요하다(12, 15, 20).

일반적으로 *M. fortuitum*에 의한 경미한 국소피부감염은 4-6개월간의 경구 doxycycline, minocycline의 단일요법이나 ciprofloxacin을 포함한 병용요법만으로 호전될 수 있다(3, 8, 10, 15). Fluoroquinolone의 단일요법은 돌연변이에 의한 내성이 증가하여 병용요법에 사용하여야 한다(21). 병의 정도에 따라 외과적 수술과 함께 tetracycline으로 치료된 증례도 있었다(9). 최근에는 중증 감염의 경우 내성발생을 막기 위해 β -lactam (cefotaxime, imipenem) 또는 fluoroquinolone (ciprofloxacin, ofloxacin)과 amikacin의 병용 요법이 초기치료로 사용되고 있으며(11-13, 22), 그람양성균에 효과가 있는 linezolid도 치료제로 연구 중에 있다(23). 본 증례에서는 연조직, 근골격계 조직인 관절주위 주머니낭을 침범한 *M. fortuitum* 감염을 치료하기 위해 죽은조직제거술(surgical debridement)과 같은 수술적 치료와 함께 TMP-SMX을 1개월, doxycycline을 6개월간 사용하여 치료하였다.

참 고 문 헌

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. p2909-16, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005
- Goodhart GL. *Mycobacterium fortuitum* osteomyelitis following trauma. *J Orthop Trauma* 7:142-5, 1993
- Devi DR, Indumathi VA, Indira S, Babu PR, Sridharan D, Belwadi MR. Injection site abscess due to *Mycobacterium fortuitum*: a case report. *Indian J Med Microbiol* 21:133-4, 2003
- Coney PM, Thrush S. Cutaneous *Mycobacterium fortuitum* complicating breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 60:1162-3, 2007
- Hawkins C, Qi C, Warren J, Stosor V. Catheter-related bloodstream infections caused by rapidly growing nontuberculous mycobacteria: a case series including rare species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 61: 187-91, 2008
- Silvestre Salvador JF, Betloch MI, Alfonso R, Ramón RL, Morell AM, Navas J. Disseminated skin infection due to *Mycobacterium fortuitum* in an immunocompetent patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 11: 158-61, 1998
- Winthrop KL, Abrams M, Yakus M, Schwartz I, Ely J, Gillies D, Vugia DJ. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail salon. *N Engl J Med* 346:1366-71, 2002
- Park CK, Choi JH, Kim HO, Park CW, Lee CH: A Case of Cutaneous Infection with *Mycobacterium fortuitum*. *Korean J Dermatol* 45:266-70, 2007
- Park YM, Kang H, Cho SH, Cho BK, Kim BJ, Kook YH, Park EM: A case of scrofuloderma caused by *Mycobacterium fortuitum*. *Korean J Infect Dis* 31: 171-5, 1999
- Lee JH, Moon DC, Kwon KS, Chung TH. A case of mycobacterium fortuitum infection at the site for antibiotics susceptibility test. *Korean J Dermatol* 31: 769-74, 1993
- Lee JH, Cha HG, Moon DC, Kwon KS, Chung TA. *Mycobacterium fortuitum* infection of acupuncture sites. *Ann Dermatol* 6:69-73, 1994
- Kim BJ, Lee KH, Park BN, Kim SJ, Bai GH, Kook YH. Differentiation of mycobacterial species by PCR-restriction analysis of DNA (342 base pairs) of the RNA polymerase gene (rpoB). *J Clin Microbiol* 39: 2102-9, 2001
- Seo YH, Kim W, Ann JY, Keum DG. Identification of *Mycobacterium species* by Multiplex PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Assay. *J Infect Dis* 31:148-52, 1999
- Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 15:716-46, 2002
- Rotman DA, Blauvelt A, Kerdel FA: Widespread primary cutaneous infection with *Mycobacterium fortuitum*. *Int J Dermatol* 32:512-4, 1993
- Rosenmeier GJ, Keeling JH, Grabski WJ, McColough ML, Solivan GA. Latent cutaneous *Mycobacterium fortuitum* infection in a healthy man. *J Am Acad Dermatol* 25:898-902, 1991
- Winthrop KL, Albridge K, South D, Albrecht P, Abrams M, Samuel MC, Leonard W, Wagner J, Vugia DJ. The clinical management and outcome of nail salon-acquired *Mycobacterium fortuitum* skin infection. *Clin Infect Dis* 38:38-44, 2004
- Olson ES, Simpson AJ, Norton AJ, Das SS. of everything acid fast is *Mycobacterium tuberculosis*-a case report. *J Clin Pathol* 51:535-6, 1998
- El Amin NM, Hanson HS, Pettersson B, Petrini B, Von Stedingk LV. Identification of non-tuberculous mycobacteria: 16S rRNA gene sequence analysis vs. conventional methods. *Scand J Infect Dis* 32:47-50, 2000
- Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr, Crist CJ, Mann L, Wilson RW. Comparison of in vitro activities of gatifloxacin and ciprofloxacin against four taxa of rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 46:3283-5, 2002

- 21) Wallace RJ Jr, Bedsole G, Sumter G, Sanders CV, Steele LC, Brown BA, Smith J, Graham DR. Activities of ciprofloxacin and ofloxacin against rapidly growing mycobacteria with demonstration of acquired resistance following single-drug therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 34:65-70, 1990
- 22) Wallace RJ Jr, Brown BA, Onyi GO : Susceptibilities of *Mycobacterium fortuitum* biovar. *fortuitum* and the two subgroups of *Mycobacterium chelonae* to imipenem, cefmetazole, ceftazidime, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 35:773-5, 1991
- 23) Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 45:764-7, 2001