

# 스테로이드를 투여 받는 환자에서 발생한 *Nocardia farcinica* 뇌 농양 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 진단검사의학교실<sup>2</sup>

심성훈<sup>1</sup> · 박혜인조<sup>1</sup> · 김충종<sup>1</sup> · 전재현<sup>1</sup> · 김의종<sup>2</sup> · 오명돈<sup>1</sup> · 김남중<sup>1</sup> · 최강원<sup>1</sup>

## A Case of *Nocardia farcinica* Brain Abscess in the Patient Receiving Steroid Treatment

Sung Hoon Sim, M.D.<sup>1</sup>, Hayne Cho Park, M.D.<sup>1</sup>, Chung-Jong Kim, M.D.<sup>1</sup>

Jae Hyun Jeon, M.D.<sup>1</sup>, Eui-Chong Kim, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>, Myoung-don Oh, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

Nam-Joong Kim, M.D., Ph.D.<sup>1</sup> and Kang-Won Choe, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Internal Medicine, <sup>2</sup>Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea.

Nocardiosis occurs mostly in the immunocompromised patients. *N. farcinica* is known to have resistance to some antibiotics and significant increase in morbidity and mortality in patients requiring long-term treatment. *Nocardia farcinica* infection, especially brain abscess, has not been reported in Korea. Here, we report a case of *N. farcinica* brain abscess in a patient receiving steroid treatment. The patient was a 64 year-old male with gouty arthritis. He received steroid for more than two months, because of allopurinol-hypersensitivity syndrome with skin rash. After three months of steroid therapy, he visited other hospital with mild fever and left thigh pain and was diagnosed of intramuscular abscess due to gram positive bacilli. One month later, he visited our hospital with right side weakness and was diagnosed as brain abscess. The causative organism turned out to be *N. farcinica*, which was confirmed by means of 16S rRNA sequencing. Antibiotics were selected by E-test results and treatment was successful.

**Key Words :** *Nocardia farcinica*, Brain abscess, Steroids, Immunocompromised host

## 서론

노카르디아는 노카르디아속에 속하는 호기성 그람 양성 세균이다. 노카르디아 감염증은 전 세계적으로 발생한다(1). 지금까지 최소 16종에 의한 인체 감염이 보고되었고, 지역에 따라 분리되는 균 종은 다양하다(1). 노카르디아 감염은 주로 호흡기를 통해 이루어진다(2). 노카르디아 감염증은 면역 저하 환자에서 화농성의 국소 또는 전신감염으로 나타나며, 특히 폐하 또는 신경계를 잘 침범한다(2, 3). 미국에서는 매년 500에서 1,000명 정도의 노카르디아 감염증이 보고되며, 우리나라에서도 장기 이식 환자나, 혈액암등 면역 저하 환자

들이 증가하면서 감염증에 대한 보고가 증가하고 있다(4). 그러나 *Nocardia farcinica* 에 의한 뇌 농양은 아직 국내에서 보고된 바가 없다. 저자들은 스테로이드를 투여 받은 환자에서 발생한 *N. farcinica* 감염에 의한 뇌 농양 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

64세 남자환자로 우측 상하지 근력약화를 주소로 내원하였다. 40년전 폐결핵으로 치료 받았고, 통풍의 병력이 있었다. 현재 환자는 무직으로 서울에 거주하며, 화초 가꾸기가 취미였다. 환자는 2006년 11월 통풍발작으로 외부병원에서 allopurinol 복용 후 피부병변을 동반한 allopurinol 과민 증후군이 발생하여 2006년 12월 28일부터 하루 20 mg의 프레드니솔론을 2달간 복용하였다. 이후 환자는 2007년 2월 초부터 38℃ 이상의 발열 및 오한, 좌측 대퇴부 통증으로 외부병원 방문하였고, 좌측 대퇴부 대내전근(Adductor magnus

Submitted : 27 June 2008, Accepted : 4 August 2008

Correspondence : Nam-Joong Kim, M.D.

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yongon-Dong, Chongno-Gu, Seoul, 110-744, Korea

Tel : +82-2-2072-2228, Fax : +82-2-762-9662

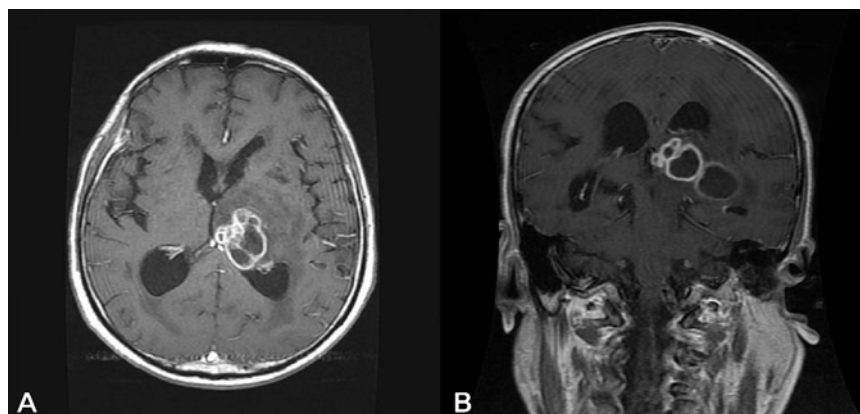
E-mail : molder@uniter.co.kr

muscle) 농양으로 절개 및 배농을 시행 받았다. 당시 농양의 도말 검사에서는 그람 양성 간균이 관찰되었고, cefotetan 사용 후 증상은 호전되었다. 3월 초부터 갑자기 우측 상하지 근력이 약화되었고, 말을 잘 하지 못하는 언어장애를 보여 외부병원 방문하였고, 뇌 자기 공명 영상 시행 후 종양이 의심되어 본원 내원하였다.

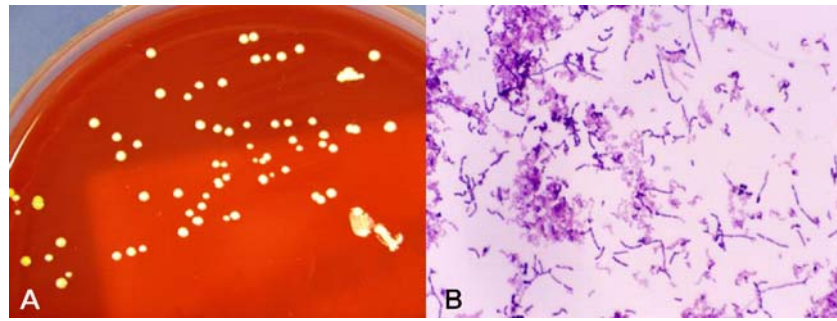
내원 당시 혈압 140/90 mmHg, 맥박수 93회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36℃ 였다. 의식 정도는 Glasgow coma scale로 E4M6V2 이었고, 지남력의 장애를 보였다. 경부 림프절 종대는 없었고, 호흡음은 깨끗하였다. 심음은 규칙적이었고, 심 잡음은 들리지 않았다. 복부 검진상 정상이었고, 왼쪽 대퇴부에 수술흔이 있었다. 왼쪽 상하지 근력은 정상이었으나, 오른쪽 상하지는 Grade III로 감소되어 있었다. 당시 시행한 단순 흉부 방사선 영상은 정상소견이었다. 뇌 자기 공명 영상에서 경계가 명확하지 않고, 다발성으로 경계가 조영 증강이 되며, 내부에 괴사를 동반하고 주변의 부종을 보이는 종괴가 발견되었다(Fig. 1). 종괴는 왼쪽 시상에 위치하고, 뇌실에 인접해있었으며, 약간의 수두증이 동반되어 있었다. 뇌 종양과 농양의 구분이 어려워 자기 공명 분광 영상을 시행하였고, 뇌 농양에 해당하였다. 입원 일주일 후 시행한 흉부 단층촬영에서 일부 폐기종의 소견과 함께, 왼쪽 폐 상부의 섬유화된 작은 육아종이 있었다. 혈액검사상 백혈구 10,200/uL, 혈색소 11.3 g/dL, 혈소판  $266 \times 10^3$ /uL 이었고, 생화학 검사상 알부민 3.6 g/dL, 총 빌리루빈 1.8 mg/dL, AST 18 IU/L, ALT 10 IU/L, BUN 18 mg/dL 이었고 크레아티닌은 1.4 mg/dL로 정상범위의 상한선에 있었다. 혈청 전해질은 Na 131 mmol/L, K 3.6 mmol/L, Cl 96 mmol/L로 경미한 저나트륨 혈증이 동반되어 있었다. 혈청검사상 VDRL 음성, HIV Ab 음성, HBsAg 음성, HCVAb 음성 이

었다.

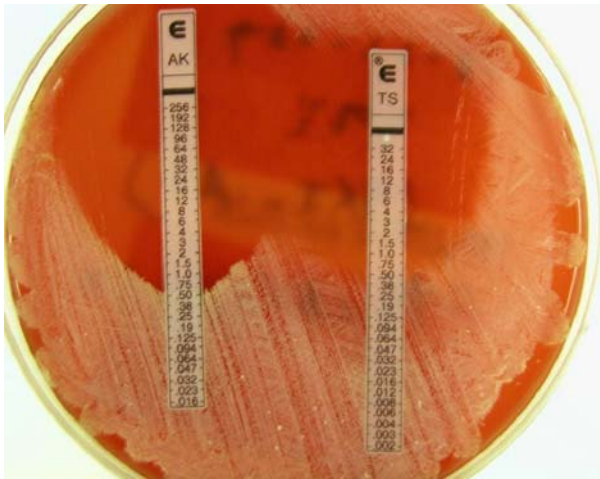
경험적 항균제로 vancomycin, ceftriaxone, metronidazole을 투여하였고 입원직후 시행한 심 초음파 검사상 판막 주변의 증식증(vegetation)은 보이지 않았다. 입원 1일째 뇌 농양으로 신경외과에서 정위적 흡입검사를 시행하였고, 노란색의 화농성 삼출물이 흡인되었다. 경험적 항균제 투여 수일 후에도 환자 의식 상태의 호전은 없었다. 이후 배양 검사에서 노란색의 집락이 관찰되었다. 배양된 균은 modified AFB stain negative, urease negative로 *Rhodococcus* species (Vancomycin S, Erythromycin R, Chloramphenicol S, Clindamycin R)의 가능성이 보고되었다(Fig. 2). 그러나 노란색의 집락 및, 동정검사의 결과가 *Rhodococcus*에 명확하게 부합하지 않았으며, 뇌 농양의 임상 양상을 고려할 때, 노카르디아 가능성을 생각하여 16S rRNA sequencing을 실시하였다. 염기서열을 GenBank Sequence Database의 BLAST Similarity Searching으로 비교하였을 때 16S rRNA 795 bp의 99%가 일치하여 *N. farcinica*로 최종 보고되었다(GenBank accession number: EU849126). 이후 다른 항균제를 중단한 후 trimethoprim-sulfamethoxazole (15 mg/kg/day)를 정맥 투여 하였다. *N. farcinica*의 MIC 결과는 ceftriaxone 24 ug/mL (I), imipenem 1.0 ug/mL (S), trimethoprim-sulfamethoxazole 0.75 ug/mL (S), amikacin 0.5 ug/mL (S) 이었다(Fig. 3). 입원 20일째, 경과 관찰을 위하여 뇌 자기 공명 영상 검사를 다시 시행하였으며, 농양의 크기는 초기보다 줄어 들었다. 오른손의 근력은 Grade IV로 증가하고 손가락 사용이 가능하였으며 언어장애는 호전되어 간단한 단어 및 문장표현을 하기 시작하였다. 그러나 trimethoprim-sulfamethoxazole을 투여한 후 환자의 혈청 creatinine 수치가 1.4 mg/dL에서 상승하기 시작하였고, 항



**Figure 1.** Brain MRI of the patient. Ill-defined mass lesions are observed with multiple rim enhancement, central necrosis and perilesional edema in left thalamus. (A) Axial gadolinium-enhanced T1-weighted image. (B) Coronal gadolinium-enhanced T1-weighted image.



**Figure 2.** Gross picture of cultured colonies of aspirated material and Gram stain of cultured colonies. (A) Yellowish, round colonies are found. (B) Gram-positive branched rods are observed ( $\times 200$ ).



**Figure 3.** E-test of amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. MIC was 0.5  $\mu\text{g/mL}$  (S) in amikacin, 0.75  $\mu\text{g/mL}$  (S) in trimethoprim-sulfamethoxazole.

균제 용량 조정에도 불구하고, 약제 투여 20일째 3.0 mg/dL 까지 상승하였다. 또한 간효소(AST/ALT) 상승(214/404 IU/L), bilirubin 상승(4.8 mg/dL) 및 혈소판 감소 (89,000/uL) 소견을 보여 trimethoprim-sulfamethoxazole의 간독성, 신장독성, 골수 억제로 판단하고 투여를 중단하였다. MIC 측정결과를 바탕으로, imipemen을 사용하면서 경구 항균제의 MIC를 측정하였다. E-test로 검사한 doxycycline, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid의 MIC는 각각 1.0  $\mu\text{g/mL}$ , 1.0  $\mu\text{g/mL}$ , 1.5  $\mu\text{g/mL}$ 로 모두 감수성을 보였다. 입원 48일째 doxycycline (100 mg bid)과 ciprofloxacin (500 mg bid) 경구투여로 약제 변경하고 퇴원하였다. 퇴원 전 뇌 자기 공명 영상을 시행하였고, 농양의 크기는 줄어들어, 농양의 벽 만 남아 있는 양상이었다. 퇴원 당시 환자는 도움 없이 보행이 가능하였고, 정상적인 의사 소통이 가능하였다.

퇴원 후에 doxycycline과 ciprofloxacin을 1년간 투여 후 치료 종결하였고, 현재 재발 없이 경과관찰 중이다.

## 고 찰

*Nocardia* species는 *Actinomycetales* 목(order), *Nocardaceae*과(family)에 속하는 그람 양성 호기성 간균이고 부분적으로 항산성을 보인다. 토양에서 자라는 상재균으로 전세계적으로 널리 분포하며, 현재 30여종의 노카르디아가 확인되었고, 이중 최소 16종 이상이 사람에게 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다(1). *Nocardia* species는 일반적으로 기회 감염균으로 알려져 있고 이식 환자, 자가 면역 질환 및 백혈병 환자에서 주로 감염증을 일으킨다. 특히 본 증례에서와 같이 스테로이드 투여는 다른 면역 억제제 투여와 함께 노카르디아 감염증의 중요한 위험인자로 알려져 있다(5).

노카르디아 감염증은 감염부위에 따라 폐, 전신, 중추신경계, 피부 및 피하 감염증으로 나눌 수 있으며, 노카르디아 감염증 환자의 20% 정도에서는 중추신경계 감염증이 동반된다(2). 국내에서 *Nocardia asteroides*에 의한 뇌 농양의 발생은 보고된 바 있으나, *N. farcinica*에 의한 뇌 농양은 아직 보고된 바가 없다(6).

이 증례에서 초기 근육 내 농양을 형성하였던 원인균은 *N. farcinica*이었을 가능성이 있다. 외부 병원 기록상 절개 배농한 농양의 도말 검사에서 그람 양성 간균(Gram positive bacilli)이 관찰되었다. 실제 *Nocardia* species는 hyphae를 형성하는 것이 특징이나, hyphae가 분절형태로 나타나면 cocci 또는 bacilli 형태와 혼돈이 될 수 있다(1, 7). 임상적으로 *Nocardia* species를 확인하기 위해 시행하는 modified AFB 염색의 양성률은 51%로 본 사례와 같이 음성으로 나타날 경우 진단에 도움을 주지 못한다(1, 8).

뇌 농양 검체에서 배양된 균은 처음에 *Rhodococcus* species로 동정 되었으나(API Coryne, bioMerieux, l'Etoile, France) 특징적인 붉은 색의 큰 집락과는 달리 작은 노란색의 집락을 형성하였고, 동정검사의 결과가 *Rhodo-*

*coccus*에 명확하게 부합하지 않았다. 저자들은 이러한 소견과 뇌 농양의 임상 양상을 고려하여 *Nocardia* species 가능성을 예상하였고, 16S rRNA sequencing을 통하여 원인 균을 동정할 수 있었다(1,9-12). *Nocardia* species는 일반적으로 대부분의 항균제에 감수성이 있는 것으로 알려져 있으나, *N. farcinica*는 imipenem에 18%, ciprofloxacin에 12% erythromycin과 ampicillin에 90% 이상의 내성률을 보인다는 보고가 있다(3, 13). 이로 인하여 초기 진단 및 항균제 선택이 적절하지 못할 경우 사망률이 30 %에 이른다는 보고도 있어 *N. farcinica* 감염은 임상적으로 중요한 의미를 지닌다(3). 최근 CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute)에서는 broth microdilution을 사용한 감수성 검사를 표준으로 인정하였다. 감수성 검사에는 broth microdilution 방법 이외에도 disk diffusion, agar dilution, E-test 등이 사용되고 있다(4, 5, 14). Biehle 등은 E-test가 broth microdilution 방법과 비교하여 96.2%의 일치도를 보여 이를 대체할 수 있는 방법으로 보고하였다(15). 본 증례에서는 균주가 항균제에 내성일 가능성을 고려하여, E-test로 감수성 검사를 실시하였고, 감수성 검사에 따라 trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline 및 ciprofloxacin를 투여하여 성공적으로 치료하였다. 노카르디아 감염증의 효과적인 치료제로 알려져 있는 trimethoprim-sulfamethoxazole은 소화기계 부작용, 간독성, 신독성 및 골수 억제 등의 부작용이 있을 수 있다. 특히 중추신경계 감염과 같이 장기간 항균제를 투여해야 하는 경우 이러한 독성은 자주 일어나는 것으로 알려져 있다. 이번 증례와 같이 trimethoprim-sulfamethoxazole의 독성으로 장기투여가 불가능 할 경우 항균제 감수성검사는 적절한 항균제 변경에 도움이 될 수 있다.

## 참 고 문 헌

- 1) Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol* 41:4497-501, 2003
- 2) Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 7:213-64, 1994
- 3) Torres OH, Domingo P, Pericas R, Boiron P, Montiel JA, Vazquez G. Infection caused by *Nocardia farcinica*: case report and review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:205-12, 2000
- 4) Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. *Medicine* 83:300-13, 2004
- 5) Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 19:259-82, 2006
- 6) Lee KW, Jeong MS, Kim SH, Song SH, Koo SH, Kim SY, Shin YT. Nocardial Brain Abscess Complicated in A Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Korean J Med* 48:545-51, 1995
- 7) Butler WR, Kilburn JO, Kubica GP. High-performance liquid chromatography analysis of mycolic acids as an aid in laboratory identification of *Rhodococcus* and *Nocardia* species. *J Clin Microbiol* 25:2126-31, 1987
- 8) Choe WH, Kang JO, Pai HJ, Choi TY. A Case of *Nocardia asteroides* type I Induced Pneumonia. *Korean J Lab Med* 25:324-8, 2005
- 9) Steingrube VA, Brown BA, Gibson JL, Wilson RW, Brown J, Blacklock Z, Jost K, Locke S, Ulrich RF, Wallace RJ Jr. DNA amplification and restriction endonuclease analysis for differentiation of 12 species and taxa of *Nocardia*, including recognition of four new taxa within the *Nocardia asteroides* complex. *J Clin Microbiol* 33:3096-101, 1995
- 10) Roth A, Andrees S, Kroppenstedt RM, Harmsen D, Mauch H. Phylogeny of the genus *Nocardia* based on reassessed 16S rRNA gene sequences reveals under-speciation and division of strains classified as *Nocardia asteroides* into three established species and two unnamed taxons. *J Clin Microbiol* 41:851-6, 2003
- 11) Laurent FJ, Provost F, Boiron P. Rapid identification of clinically relevant *Nocardia* species to genus level by 16S rRNA gene PCR. *J Clin Microbiol* 37:99- 102, 1999
- 12) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious disease 5th ed. chapter 252, 2916-22, New York, Churchill Livingstone, 2005
- 13) Wallace RJ Jr., Tsukamura M, Brown BA, Brown J, Steingrube VA, Zhang YS, Nash DR. Cefotaxime-resistant *Nocardia asteroides* strains are isolates of the controversial species *Nocardia farcinica*. *J Clin Microbiol* 28:2726-32, 1990
- 14) Woods GL, Brown-Elliott BA, Desmond EP, Hall GS, Heifets L, Pfyffer GE, Ridderhof JC, Wallace RJ Jr, Warren NG, Witebsky FG Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes: approved standard. M24-A. Wayne, Pennsylvania, NCCLS, 2003
- 15) Biehle JR, Cavalieri SJ, Saubolle MA, Getsinger LJ. Comparative evaluation of the E test for susceptibility testing of *Nocardia* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 19:101-10, 1994