Journal of Bacteriology and Virology 2012. Vol. 42, No. 1 p.17 – 28
http://dx.doi.org/10.4167/jbv.2012.42.1.17

Review Article

Current Understanding of *Mycobacterium abscessus* Infection

Go-Eun Choi[1†], Youngsuk Jo[2†] and Sung Jae Shin[3*]

[1]Department of Microbiology, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon; [2]Research Center for Endocrine and Metabolic Diseases, Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon; [3]Department of Microbiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Mycobacterium abscessus belongs to a group of rapidly growing mycobacteria (RGM) that cause a broad spectrum of infections in humans. In addition, the association of *M. abscessus* with the cause of community- and hospital-acquired infections has been recently reported. In fact, *M. abscessus* is known to be the most drug-resistant mycobacterium and naturally resistant to first-line anti-tuberculous drugs, resulting in the limited therapeutic options and a high failure rate of treatment response. Three closely related species; *M. abscessus* (*sensu stricto*), *M. bolletii*, and *M. massiliense* are currently identified however, consensus on the naming of *M. abscessus*-related species has not been made to date. We herein discuss the advanced understanding of the virulence potentials and pathophysiological features of *M. abscessus* to establish novel therapeutic strategies for *M. abscessus* infection.

Key Words: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium bolletii*, *Mycobacterium massiliense*, Infection, Pathophysiology

서 론

Mycobacterium abscessus (*M. abscessus*)는 *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis* 등과 함께 비결핵 항산균 (Nontuberculous mycobacteria, NTM)에 속하는 신속 발육균(rapidly growing mycobacteria, RGM) 중 하나로, 과거에는 주로 외상이나 이물질의 주입 등에 의한 국소적인 피부, 연조직 감염에 대한 증례가 주로 보고되었다 (1~3). 하지만 최근에는 *M. abscessus*에 의한 폐질환이 RGM의 70~80%를 차지할 만큼 그 중요성이 부각되고 있다. 특이하게도 *M. abscessus*에 의한 폐질환은 미국과 일본에서는 매우 드물게 보고되고 있지만 (4, 5), 국내에서는 전체 NTM에 의한 폐질환 중 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 다음으로 많은 비율을 차지하고 있다 (6~8).

국내에서 NTM 폐질환 중 *M. abscessus*가 차지하는 비중이 높음에도 불구하고 외국과 마찬가지로 아직 *M. abscessus*의 병원성과 치료에 대한 연구는 부족한 현실이다 (6, 9, 10). 뿐만 아니라 다른 폐질환과 달리 *M. abscessus* 감염 환자의 치료 종료 후, 재발률 및 장기 경과에 대한 연구는 매우 드물다 (11). 따라서 본 종설에서는 최근 국내에서 증가하고 있는 *M. abscessus* 감염에 대한 역학적, 치료적, 병인학적, 생화학적, 면역학적 측면 등 다양한 각도에서 *M. abscessus*에 의해 유발되는 감염질환의 특징을 살펴보고자 한다.

Received: March 2, 2012/ Revised: March 8, 2012
Accepted: March 12, 2012
†These authors contributed equally to the work.
*Corresponding author: Sung Jae Shin. Department of Microbiology, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.
Phone: +82-2-2228-1813, Fax: +82-2-392-7088
e-mail: sjshin05@gmail.com
**This study was financially supported by research fund of Chungnam National University in 2011.

본 론

1. *M. abscessus*의 역학

NTM은 물이나 토양, 집 먼지 등에서 분리되는 등 자연 환경으로부터 유래한 오염 균이 많고 (4, 12, 13),

이들 중 특히 RGM은 지연 발육 균주(slowly growing mycobacteria, SGM)에 비하여 병원성이 약한 것으로 알려져 있으나, *M. abscessus*는 RGM 중에서 비교적 병원성이 강하며 cystic fibrosis 환자나 면역이 저하된 환자에서 심각한 질환을 일으키는 것이 보고되고 있다 (4, 14, 15).

*M. abscessus*를 비롯한 NTM의 감염 전파 경로에 대한 연구에 따르면 폐질환 환자 유래 *M. abscessus*는 MAC과 달리 환자 집의 샤워꼭지에서 분리된 균주와는 유전적으로 상이하였으며, 결정적으로 *M. abscessus*는 샤워꼭지에서 드물게 분리되었다 (4, 16, 17). 이러한 연구는 *M. abscessus*가 오염된 환경에서 직접적으로 사람에게 감염되는 경우는 드물다는 것을 의미한다 (18). 그러나 소아에서 주로 발생하는 NTM 림프절염과 후천성 면역결핍증후군 환자에서 발생하는 파종성 감염은 경구를 통한 오염된 물의 섭취가 발병의 원인으로 생각되고 있다 (19, 20). 뿐만 아니라 오염된 주사침이나 주사 용액을 통하여 사람과 사람 사이에 직접 전파되는 집단적 감염은 꾸준히 증가하고 있어 환경에 존재하는 *M. abscessus*가 피부나 연부조직에 유입되어 감염을 일으키는 것으로 여겨진다 (8, 21).

보건의료 환경의 관리에 있어 *M. abscessus* 감염의 가장 큰 문제점은 1차 항결핵제를 포함하여 대부분의 항생제에 내성을 가지고 있다는 것이다 (13, 22). 따라서 치료가 지연되는 경우가 빈번하게 발생하며, 이러한 외적 요인들이 결국 *M. abscessus*의 전파를 증가시키는 잠재적 요인으로 작용하게 된다 (8, 23).

2. *M. abscessus* 감염

1938년 Da Costa Cruz에 의해 *M. abscessus*의 피부 감염증이 최초로 보고되었다 (24). 또한 병원 내 *M. abscessus*의 감염은 1975년을 기점으로 대부분 심장외과나 성형외과 수술 후에 나타나는 "post-surgical infection"의 증례보고가 이루어졌다 (25, 26). 뿐만 아니라 1974년에서 1975년에 걸쳐 Barcelona와 Spain에서 *M. abscessus* 감염이 집단적으로 발생되었는데 그 원인은 수술 전 사용되었던 merbromin 방부제를 통하여 전파되었다는 것이 밝혀졌다 (27). 그 후, 1985년 gentian violet에 의하여 더 높은 수준의 집단 발생이 보고되었으며 1990년대에는 외과적 수술 후, 상처에 의한 감염과 확산은 드물게 발생하였다 (26, 28). 그러나 *M. abscessus*는 주변 환경에서도 생존할 수 있는 능력을 가지고 있기 때문에 병원체가 공기를 통해 호흡기로 감염될 수 있다는 점을 간과해서는 안 된다 (11, 29). 2000년 이후에 발생한 *M. abscessus* 감염에 대한 사례와 집단 감염의 발생에 대해서는 Table 1에 요약하였다. 다양한 NTM 감염에 의한 폐질환 증례가 다수 보고되었는데 현재까지의 연구결과를 종합해 보면, 전체 NTM 폐질환 원인균 중 *M. abscessus* 감염에 의한 질환은 외국의 경우 5% 미만을 차지하지만 국내에서는 20~30% 내외로 높은 비중을 차지 하고 있다 (6, 30, 31).

M. abscessus 감염에 의한 질병의 임상 양상과 치료 경과 및 예후는 환자의 면역 상태에 따라 다양하게 나타난다 (32, 33). 외상, 주사, 이물질의 주입 등을 통하여 *M. abscessus*에 감염이 된다 하더라도 정상적인 면역력을 가진 사람의 경우 주로 국소적인 증상으로 그치지만, 면역력이 저하된 환자에서는 대부분 전신의 파종성 감염이나, 특히 혈액, 중추신경계 또는 골수 감염 등의 다양하고 심각한 임상 양상을 나타낸다 (7, 14, 17).

3. *M. abscessus* 감염에 대한 숙주의 방어 면역

*M. abscessus*의 colony 형태는 크게 smooth colony (S morphotye)와 rough colony (R morphotye)의 두 가지 표현형으로 나눌 수 있다 (34, 35). 이러한 표현형과 관련하여 큰포식세포(macrophages), 기관지 상피세포 등의 다양한 세포를 이용한 감염 실험과 마우스 모델에서 병인학적 기전에 대한 연구가 보고되었으며, 최초 S type의 *M. abscessus* 균주가 지속적으로 세포 내 기생하면서 R type의 variant로 전환되는 것으로 여겨지고 있다 (36, 37). R type의 variant는 세균 표면에 glycopeptidolipids (GPLs)가 거의 없는 형태로 tumor necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-6 등의 염증관련 cytokine을 더 많이 유도하여 심각한 염증반응을 일으키며 S type에 비하여 높은 병원성을 나타내고 세포 내 침습(invasion) 능력이 뛰어난 것으로 알려졌다 (33, 38, 39).

또한 *M. abscessus* 감염에 따른 숙주의 면역학적 방어기전에 대한 연구를 살펴보면, 선천적 면역과 세포 매개성 후천적 면역, pattern recognition receptor로써 Toll-like receptor 2 (TLR2)와 dectin-1을 통한 신호전달, β-defensins과 같은 antimicrobial peptide, TNF-α, interferon (IFN)-γ, IL-12, leptin 등의 cytokine이 방어 면역에 중요하다고 알려졌다 (33, 40, 41). 그 외에도 B cells과 neutrophils 등이 방어면역에 관여하는 것으로 보고되었다 (41~43).

Table 1. Nosocomial infections and outbreaks due to *Mycobacterium abscessus* after 2000s. Number of subspecies caused by *M. abscessus* infection was recorded according to the each reference, regardless of the present criteria.

Years	Incidence	Source	No. of prevalent causative species			Regions	Reference
			M. abscessus	*M. massiliense*	*M. bolletii*		
2011	Outbreak	Nosocomial infection		3		Carolina, USA.	(90)
2010	Case report	Cutaneous infection		1		Japan	(91)
2009	Outbreak	Respiratory infection			1	Korea	(7)
2009	Outbreak	Respiratory infection			4	France	(92)
2009	Case report	Post-surgical infection	1			Texas, USA	(20)
2008	Case report	Cutaneous infection	7			Sweden	(43)
2008	Case report	Sepsis, lethal case				Italy	(93)
2007	Outbreak	Cutaneous infection	20		12	Korea	(52)
2007	Outbreak	Respiratory infection	28			Sweden	(12)
2006	Case report	Transplantation	1			Canada	(94)
2006~2007	Outbreak	Post-surgical infection		74	70	Brazil	(20)
2006~2007	Outbreak	Respiratory infection	55			Florida, USA	(58)
2005	Case report	Post-surgical infection	1			Ohio, USA	(22)
2005~2007	Outbreak	Post-surgical infection		18		Brazil	(95)
2005~2007	Outbreak	Respiratory infection	65	2	59	Korea	(52)
2004	Outbreak	Respiratory infection	30	11	9	France	(2)
2004	Outbreak	Respiratory infection		1		France	(48)
2004~2008	Outbreak	Post-surgical infection	5	21	19	Brazil	(92)
2004~2005	Outbreak	Post-surgical infection	1	11	8	Brazil	(21)
2003~2004	Outbreak	Post-surgical infection	5			Weston, USA	(94)
2001~2003	Outbreak	Respiratory infection	13			Israel	(13)
2000~2005	Outbreak	Cutaneous infection	43			Texas, USA	(96)
1999~2007	Outbreak	Respiratory infection				Texas, USA	(70)
1999~2007	Outbreak	Respiratory infection	26	7	2	Texas, USA	(69)
1999~2005	Outbreak	Respiratory infection	25	8	6	Netherlands	(19)
1997~2002	Outbreak	Respiratory infection	5			Israel	(97)
1997~2007	Outbreak	Respiratory infection	119			Westhern Europes	(98)
1997~2007	Outbreak	Respiratory infection	25	13	6	France	(51)
1996~1999	Outbreak	Respiratory infection	15			France	(4)
1994~2002	Outbreak	Respiratory infection	20			Texas, USA	(30)

4. *M. abscessus* 분류의 역사

*M. abscessus*는 Runyon이 분류한 NTM 중 rapid grower (제 4군)의 하나로써 (44), Moore와 Frerichs에 의해 1953년에 처음으로 만성 골관절염을 가진 환자 무릎 피하조직의 화농성 염증 부위에서 분리되었으며, 최초로 환자에서 분리된 균주를 현재 표준 균주(ATCC 19977^T)로 사용되고 있다 (45, 46).

*M. abscessus*는 1972년까지 *M. chelonae* subspecies *abscessus*로 명명되었으나, 이후 1992년에 염기서열 분석

에 따라 *M. chelonae*와 서로 다른 균종으로 밝혀졌다 (47). 이러한 균종의 분류를 통하여 *M. abscessus*에 의한 폐질환의 발생 빈도를 파악할 수 있게 되었고, 이는 *M. abscessus*의 중요성을 인식하는 계기가 되었다. 최근 연구에 의하면 *M. abscessus* (*sensu lato*)는 *rpoB*나 *hsp65* 유전자의 genotype에 따라 3개의 subspecies (*M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, *M. abscessus* subsp. *bolletii*)로 분류되었다 (48, 49). 그 이후, Leao 등은 Bacteriological Code에 따라 정한 규칙을 적용하여 *M. bolletii*와 *M. massiliense*가 하나의 species로 통일될 수 있으며, *M. abscessus* group은 '*Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*'와 '*Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii*'로 두 개의 subspecies로 분류되어야 한다는 주장을 제기하였다 (50). 그러나 *sodA*, *erm*(41)을 포함한 여러 house-keeping gene의 염기서열을 분석한 결과, *M. bolletii*와 *M. massiliense*는 유전학적으로 확연한 차이를 나타내었고, 현재는 *M. abscessus* (*M. abscessus sensu lato*)를 *M. abscessus sensu stricto*와 *M. massiliense*, *M. bolletii*의 3개의 균종 또는 아종으로 분류하고 있다 (49, 51, 52).

폐질환을 일으키는 *M. abscessus* group에 속하는 균종의 분포는 나라와 지역에 따라 다르며, 유럽 내 대부분의 국가에서는 *M. abscessus* subsp. *abscessus*가 50% 내외, *M. abscessus* subsp. *Massiliense*는 30% 내외, *M. abscessus* subsp. *bolletii*는 10% 내외를 차지하는 것으로 보고되고 있다 (4, 53, 54). 국내에는 *M. abscessus* subsp. *abscessus*와 *M. abscessus* subsp. *massiliense*가 각각 50% 내외로 비슷하며, *M. abscessus* subsp. *bolletii*는 매우 드물게 보고되었다 (7, 52).

5. *M. abscessus* 배양 및 생화학적 성상

*M. abscessus*는 그람 양성 세균이며 편모나 섬모와 같은 운동성 인자는 없지만 배양 접시 위에서 슬라이딩하는 특징이 있다 (50, 55). 이런 특징은 항산균 표면에 존재하는 전체 lipid 성분의 85%를 차지하는 GPLs와 관련이 있다 (37). 이러한 GPLs은 다양한 환경이나 항생제에 저항할 수 있도록 biofilms을 형성하여 생존하는데 도움을 준다고 알려져 있다 (56, 57).

또한 *M. abscessus*는 ogawa 배지에서 24~37℃로 3~5일간 배양되며 nonpigmented colony가 관찰되는 특징이 있으며, alkaline phosphatase와 pyrrolidonyl arylamidase, 5% NaCl에 대해서 tolerance를 나타낸다 (35). 특히 68℃에서의 catalase, β-glucosidase, β-galactosidase에 대해서 양성반응을 나타내는 반면, 42℃에서는 발육하지 못하며, nitrate 환원능이나 sodium citrate 이용능 시험에서는 음성반응을 나타내었다 (55). 그러나 이러한 전통적인 생화학적 검사는 수 주 이상의 시간이 소요되기 때문에 최근에는 특정 유전자의 염기서열 분석을 통한 분자진단학적 방법이 동정에 이용되고 있다.

6. *M. abscessus* subspecies의 동정 및 감별진단

항산균의 동정과 진단에는 *rpoB*와 *hsp65* 유전자의 염기서열을 분석하는 방법이 가장 보편적으로 이용되고 있으며, 일반적으로 다른 균종 간에는 3% 이상, 같은 균종 내에서는 1.7% 미만의 다형성이 존재한다 (49, 58~60). 따라서 이러한 점을 이용하여 *rpoB* 유전자를 증폭하고 제한 효소로 잘려진 DNA 조각의 양상을 비교하여 동정하는 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 분석법이 주로 이용되고 있다 (61, 62). 이외에도 INNO-LiPA mycobacteria kit는 16S~23S rRNA spacer region의 증폭과 역교잡을 이용한 동정 방법이 개발되었으며, 이러한 방법은 적은 양의 검체로 빠르고 정확하게 균종을 동정할 수 있다 (61).

최근에는 유전체 상에서 subspecies 간의 차이가 보이는 locus의 variable tandem repeat region (VNTR) 양상을 이용한 one-step duplex PCR 기법이 개발되어 *M. abscessus* group 내의 균종을 신속하고 정확하게 감별할 수 있는 기법이 개발되었다 (63).

7. *M. abscessus*의 유전학적 특징

*M. abscessus*는 rRNA의 operon이 단일 copy로 존재함에도 결핵균과는 다르게 빠르게 증식하는 특성이 있다 (28). 이러한 특징은 여러 copy를 가지고 있는 대부분의 세균에 비해 단일 염기서열에 돌연변이가 있을 가능성이 높다는 것을 의미한다 (64). 이러한 돌연변이를 통하여 *M. abscessus*는 표현형의 변화를 유발시켜 소독제나 살균제에 강한 내성을 보이며, 적대적인 환경에서도 생존이 가능하다 (65).

2009년 *M. abscessus* ATCC 19977^T 표준 균주에 대한 전체 유전자 염기서열(NC_010397)의 분석이 완료되었으며, 그 결과 전체 genome의 크기는 약 5 Mb로, *Bacillus anthracis* (~4.4 MB)와 유사하지만 같은 RGM에 속하는 *M. smegmatis* (6.9 Mb)에 비해 훨씬 작은 크기를 나타낸

다 (38). G+C 함량은 64.1%이며, 약 81 Kb의 prophage가 존재하고 있다. 뿐만 아니라 23 Kb의 수은 내성 유전자를 포함한 plasmid가 존재하며 이는 토양에 존재하는 다른 세균으로부터 수평적 유전자 전달(horizontal gene transfer) 과정을 거쳐 획득된 것으로 생각된다. 특징적으로, *M. abscessus* ATCC 19977^{T}는 다른 호흡기 병원체인 *Pseudomonas aeroginosa*와 *Burkholderia cepacia*의 유전자들을 다수 보유하고 있으며 동일한 방법을 통하여 이러한 유전자를 획득한 것으로 추측된다 (66). 또한 *M. abscessus*는 *M. tuberculosis*와 *M. smegmatis* 뿐만 아니라 *Streptomyces* spp.와도 높은 유전적 상동성을 갖고 있다 (67).

표준 균주인 *M. abscessus* ATCC 19977^{T}를 제외하고, 현재까지 총 28개의 *M. abscessus* subsp. *abscessus* genome project와 4개의 *M. abscessus* subsp. *bolletii* genome project가 완료되어 NCBI의 GenBank에 등록되어 있다.

8. *M. abscessus*의 진단과 치료

결핵과는 달리, *M. abscessus*는 호흡기 검체에서 균이 분리되었다고 해서 반드시 이 균에 의한 폐질환이라고 단정 지을 수 없다. 그 이유는 이 균이 자연계, 즉, 물과 흙 등에 존재할 뿐만 아니라, 기관지 내에서 폐질환의 발병과 무관하게 집락 형성(colonization)의 상태로도 존재할 수 있기 때문이다. 따라서 *M. abscessus*가 폐질환의 원인체임을 증명하기 위해서는 소수의 균이 한 번 동정되는 것으로는 충분하지 못하고 적절한 임상적, 영상의학적, 미생물학적 기준에 따른 진단이 필요하다 (30, 68). 최근 미국 흉부학회와 미국 감염학회(Infectious Diseases Society of America, ATS)에서는 NTM 감염으로 인한 폐질환의 진단기준을 2007년도에 새롭게 개정하였다 (69). 요약하자면, 환자가 임상적으로 호흡기 증상을 보이고, 영상의학적으로 결절성 또는 공동성 병변 소견 및 다발성 기관지 확장증을 보이며, 미생물학적으로는 객담 검사에서 최소한 2회 배양 양성인 경우이거나, 기관지 세척액에서 최소한 1회 배양 양성인 경우, 또는 경 기관지 폐 생검 등 조직배양이 양성이면서 1회 이상 양성, 객담 또는 기관지 세척액에서 배양이 양성이어야 한다 (70). 이러한 내용은 NTM 폐질환에 대한 개념과 함께 NTM 폐질환에 대한 새로운 진단기준을 제시하였다 (71). 그러나 이러한 진단지침에 부합되더라도 *M. abscessus* 폐질환은 반드시 치료를 필요로 하지 않는다. 감염이 확인되었다 하더라도 질병이 매우 느리게 진행하기 때문에 일정기간 치료 없이 경과 관찰을 하다가 *M. abscessus* 감염에 의한 증상이 악화되거나 흉부 방사선 소견이 악화되는 경우 치료를 시작하는 것이 일반적이다 (6, 72).

9. *M. abscessus*의 항생제 감수성 및 치료

*M. abscessus*는 대부분의 항생제와 1차 항결핵제에 내성을 보인다 (28). 다만 clarithromycin와 amikacin, cefoxitin에 대해서는 감수성을 나타내며, 최근 *erm*(41) 유전자의 존재가 확인되면서 clarithromycin에 대한 유도내성이 증명되었다 (73, 74). 이와 달리 *M. massiliense*는 유도내성이 발견되지 않았고 amikacine과 cefoxitin 뿐만 아니라 imipenem과 doxycline에 대해서도 높은 감수성이 나타났다 (8). *M. bolletii*는 *M. abscessus*와 같이 *erm*(41)을 유전자를 보유하고 있어 clarithromycin에 유도내성을 보이며, 대부분의 항생제에 대해서도 높은 내성을 나타낸다 (49, 75). 따라서 *M. abscessus*는 subspecies에 따라 항생제 감수성 검사에서 큰 차이를 보이고 있으며, 동일한 subspecies라 하더라도 각 항생제의 감수성이 서로 다를 수 있으므로 정확한 동정과 감수성 검사가 요구된다 (51, 76, 77).

미국흉부학회와 미국감염학회는 clarithromycin 혹은 azithromycin을 amikacin, cefoxitin, imipenem 등의 정주용 항생제와 함께 2~4개월 동안 사용할 것을 권장하고 있다 (68, 69). 그러나 정주용 항생제를 수주에서 수개월 병합치료하면 임상적, 방사선학적 호전은 보이지만 비용과 합병증 등의 문제로 이러한 정주용 항생제 치료를 장기간 지속하기 어렵고, 치료기간을 연장하더라도 균음전에 효과가 있는지에 대한 연구는 아직까지 보고된 적 없다 (6, 78).

현재 국내에서 보고된 바에 따르면, *M. abscessus* 폐질환의 치료성적은 대부분 amikacin을 포함한 aminoglycoside 계열 항생제를 정주용 항생제로 사용하였을 때, cefoxitin을 사용하지 않았음에도 불구하고 65% 정도의 치료 성공률을 보였다 (72, 74). 이러한 국내 치료 성적은 외국에서 보고되는 것보다 높으며, 치료 성공 후 재발률도 낮았다 (9, 10).

이외에도 새로운 항생제를 도입하여 *M. abscessus* 폐질환의 치료를 시도하고 있으며, 그 중 혐기성 균 치료에 효과적인 metronidazole (79), 나병 치료에 사용되는 clofazimide (80), 다제내성균에 감수성을 보이는 linezolide (81)와 tigecycline (22)은 *M. abscessus*에 대해 시험관 내 약

Table 2. Antibiotic susceptibility of three sub-species belonging to *Mycobacterium abscessus* group and the related mechanism to each antibiotic.

Agents		MIC (μg/ml) of type strains			% of susceptibility			
Aminoglycosides		CIP 104536^T	CIP 108297^T	CIP 108541^T	*M. abscessus*		*M. massiliense*	
Protein involved	MAB_0951, 2-N-acetyltransferase							
	MAB_4395 Phosphotransferases							
Resistance mechanism	Target modifying ezyme, rRNA mutation							
Susceptibility	Amikacin	16	16	16	94	95	100	100
	Tobramycin				95			0
β-lactams								
Protein involved	MAB_2875							
Resistance mechanism	Cell envelope, mmpL, Peptidoglycans of the morphotypeschange by l,d-transpeptidases							
Susceptibility	Cefoxitin				50	100		
	Imipenem					85		85
	Meropenem	8	8	16			50	100
	Cefoxitin							
Macrolides								
Protein involved	MAB_0856cM AB_2297 *erm*(41) gene, 23S rRNA metyltrasfrase							
Resistance mechanism	Target modifying enzyme, Peptidyltransferase region of the 23S rRNA gen							
Susceptibility	Carithromycin	0.25	0.25	0.25	83	95	100	82
Tetracyclines								
Protein involved	MAB_3773c							
Resistance mechanism	Efflux pump, Tetracycline-specific efflux transporter genes, *tetR*, major facilitator superfamily (MFS)							
Susceptibility	Doxycycline	8	2	1	90	17	0	27
	Tetracycline				92			
Oxazolidinones								
Protein involved	MAB_2811c Folate synthesis							
Resistance mechanism	Target modifying enzyme, rRNA (*rrn*) operon mutation							
Susceptibility	Linezolid				93			
Quinolone								
Protein involved	MAB_0019, MAB_0489 DNA gyrase A							
Resistance mechanism	inhibiting DNA replication and transcription							
Susceptibility	Ciprofloxacin	8	8	8	44	42	0	80
	Levofloxacin				91			
	Moxifloxacin				73	70		
Sulfonamides								
Protein involved	MAB_0535, MAB_1345 Folate synthesis (FolP)							
Resistance mechanism	Competitive inhibitors of the enzyme dihydropteroate synthetase (DHPS)							
Susceptibility	Sulfamethoxazole				89			0

제 감수성 검사와 큰포식세포 내 감염 실험에서 우수한 항균력이 나타났으나 현재까지 실제 임상적용 연구는 매우 미미한 실정이다 (82).

10. *M. abscessus*의 항생제 감수성 불일치

*M. abscessus*의 macrolide 계열 항생제에 대한 주요 내성 기전은 23S rRNA 유전자 내의 점 돌연변이(A2058와 A2059)로 인해 초기 내성을 보이기도 하며 이외에도 23S rRNA methytransferase를 생성하는 *erm*(41) 유전자에 의해 23S rRNA 유전자의 V domain 내에 존재하는 adenine에 post-transcription methylation을 시켜 유도내성을 일으킨다. 따라서 이러한 macrolide를 경구용 항생제로 장기간 단독 치료하면, 유도내성의 빈도가 높아진다 (83, 84). 그러나 최근 국내 보고에 따르면 *M. abscessus*의 경우, 초기에 clarithromycin에 내성을 보였다 하더라도 유의적 수준의 치료 효과를 나타내었다 (83). 뿐만 아니라 *M. abscessus*에 존재하는 *erm*(41) 유전자에 의한 유도내성이 clarithromycin을 실제 환자에게 지속적으로 투여했을 때 그 치료 효과에 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 아직까지 확실히 규명된 바가 없다 (9, 85). 그 외에 현재까지 밝혀진 *M. abscessus*의 항생제 내성 기전에 대해서는 Table 2에 요약하였다.

M. abscessus 임상분리 균주에 대한 시험관 내 약제 감수성 결과는 실제 *in vivo*에서의 치료 효과와 불일치한 현상이 보고되었다 (86, 87). 이러한 이유 중 하나는 *in vivo*의 경우 시험관 내 검사처럼 mono-therapy를 기준으로 한 것이 아니기 때문에 함께 투여한 항생제 간의 상호작용에 기인한 것으로 볼 수 있다 (80). 특히 *M. abscessus*는 인체에 감염되었을 때 세포 내에 존재하기 때문에 시험관 내 약제 감수성가 세포 내 감수성을 대표할 수 없고, 세포 내 축적된 항생제 농도에 따라 그 영향이 다를 수 있다 (88, 89). 또한, *M. abscessus*의 GPLs은 bioflim을 형성하게 함으로써 시험관 내 약제 감수성 검사에서 대부분의 항생제에 내성을 나타내므로 planktonic 상태일 때와 비교하면 같은 시험관 내 감수성 결과도 다르게 나타날 수 있다 (56, 57). 따라서 임상에서는 시험관 내 검사를 통한 minimum inhibitory concentration (MIC)을 항생제의 선택기준으로 이용할 경우, 이와 같은 *M. abscessus*의 특징을 고려해야 하며 특히 macrolide 계열의 항생제와 다른 항생제의 병합투여 시 주의가 필요하다.

결 론

현재 *M. abscessus* 폐질환의 치료는 다른 NTM 질환과 유사하게 macrolide 계열의 항생제를 기반으로 하고 있지만 경구용 항생제와 더불어 정주용 항생제를 장기간 사용하여야 한다는 데 치료의 한계점이 있으며, 치료 성공률 역시 다른 NTM 폐질환에 비해 매우 저조하다. 현재까지도 *M. abscessus*의 치료 효과에 대한 연구는 매우 미흡한 실정이며, 치료 효율을 효과적으로 높이기 위해서는 향후 지속적인 연구가 필요하다. 특히, *M. abscessus* 감염의 근본적 해결을 위해서는 질병 양상에 따른 병원체의 유전적 특성과 병인 기전을 이해하는 연구가 반드시 선행되어야 한다. 더구나 국내에서는 외국에 비해 상대적으로 *M. abscessus* 폐질환의 발생 빈도가 현저히 높기 때문에 임상분리 균주의 병원성, 감염력, 발병상황, 내성비율 등에 대한 전반적인 특징을 파악하는 것이 필요하다.

이러한 연구는 진단부터 발병까지 많은 시간이 소요되고 있는 *M. abscessus* 감염에 대해서 정확한 감별진단과 질병의 진행 방향을 미리 예측하는데 필수적이다. 나아가 환자의 면역상태와 분리균주의 특성에 근거한 병인 기전에 대한 연구는 환자 맞춤형 치료를 가능하게 할 수 있을 것으로 기대된다.

뿐만 아니라 *M. abscessus* 폐질환에 대해서 현재까지 효과적인 치료 방법이 확립되지 않은 상태에서 *M. abscessus*의 질병 양상에 따른 분자학적 병인 기전, 전염력, 발병력 및 약제내성 유도 능력 등의 특성을 규명하는 연구는 *M. abscessus* 감염의 효과적인 치료기법과 새로운 치료제의 개발을 가속화 시킬 수 있으며, 이러한 연구를 토대로 효율적인 보건환경 관리를 통하여 감염방지 대책을 확립할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Freudenberger RS, Simafranca SM. Cutaneous infection with rapidly-growing mycobacterial infection following heart transplant: a case report and review of the literature. Transplant Proc 2006;38:1526-9.
2) De Groote MA, Huitt G. Infections due to rapidly growing mycobacteria. Clin Infect Dis 2006;42:1756-63.
3) Kim BJ, Im SI, Kim YW, Bai GH, Kim SJ, Lee KH, *et al*.

Identification of Fastidious *Mycobacteria* other than *M. tuberculosis* (MOTT) by Comparative Sequence Analysis of *rpoB* and 16S rDNA. J Bacteriol Virol 2002;32:39-45.

4) Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med 2002;23:553-67.
5) Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Clin Chest Med 2002;23:623-32, vii.
6) Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K, Kim TS, Lee KS, Park YK, *et al*. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. Chest 2006;129:341-8.
7) Koh WJ, Kwon OJ, Lee NY, Kook YH, Lee HK, Kim BJ. First case of disseminated *Mycobacterium bolletii* infection in a young adult patient. J Clin Microbiol 2009;47:3362-6.
8) Kim HY, Yun YJ, Park CG, Lee DH, Cho YK, Park BJ, *et al*. Outbreak of *Mycobacterium massiliense* infection associated with intramuscular injections. J Clin Microbiol 2007;45:3127-30.
9) Jarand J, Levin A, Zhang L, Huitt G, Mitchell JD, Daley CL. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. Clin Infect Dis 2011;52:565-71.
10) Huang YC, Liu MF, Shen GH, Lin CF, Kao CC, Liu PY, *et al*. Clinical outcome of *Mycobacterium abscessus* infection and antimicrobial susceptibility testing. J Microbiol Immunol Infect 2010;43:401-6.
11) Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ. Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* infections: an observational case series. BMC Pulm Med 2007;7:2.
12) Jönsson BE, Gilljam M, Lindblad A, Ridell M, Wold AE, Welinder-Olsson C. Molecular epidemiology of *Mycobacterium abscessus*, with focus on cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2007;45:1497-504.
13) Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Kerem E, Blau H, Bentur L, *et al*. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. Emerg Infect Dis 2008;14:378-84.
14) Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 1998;178:1446-9.
15) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis 1993;147:1271-8.
16) Falkinham JO 3rd, Iseman MD, de Haas P, van Soolingen D. *Mycobacterium avium* in a shower linked to pulmonary disease. J Water Health 2008;6:209-13.
17) Kuo YM, Cheng A, Wu PC, Hsieh SC, Hsieh SM, Hsueh PR, *et al*. Disseminated *Mycobacterium abscessus* infection and showerheads, Taiwan. Emerg Infect Dis 2011;17:2077-8.
18) Matsumoto CK, Chimara E, Bombarda S, Duarte RS, Leão SC. Diversity of pulsed-field gel electrophoresis patterns of *Mycobacterium abscessus* type 2 clinical isolates. J Clin Microbiol 2011;49:62-8.
19) van Ingen J, de Zwaan R, Dekhuijzen RP, Boeree MJ, van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium chelonae-abscessus* group isolation in 95 patients. J Infect 2009;59:324-31.
20) Duarte RS, Lourenco MC, Fonseca Lde S, Leão SC, Amorim Ede L, Rocha IL, *et al*. Epidemic of postsurgical infections caused by *Mycobacterium massiliense*. J Clin Microbiol 2009;47:2149-55.
21) Viana-Niero C, Lima KV, Lopes ML, Rabello MC, Marsola LR, Brilhante VC, *et al*. Molecular characterization of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* in isolates collected from outbreaks of infections after laparoscopic surgeries and cosmetic procedures. J Clin Microbiol 2008;46:850-5.
22) Petrini B. *Mycobacterium abscessus*: an emerging rapid-growing potential pathogen. APMIS 2006;114:319-28.
23) Verweij PE, Figueroa J, Van Burik J, Holdom MD, Dei-Cas E, Gómez BL, *et al*. Clinical applications of non-culture based methods for the diagnosis and management of opportunistic and endemic mycoses. Med Mycol 2000;38:161-71.
24) Street ML, Umbert-Millet IJ, Roberts GD, Su WP. Nontuberculous mycobacterial infections of the skin. Report of fourteen cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1991;24:208-15.
25) Leão SC, Viana-Niero C, Matsumoto CK, Lima KV, Lopes ML, Palaci M, *et al*. Epidemic of surgical-site infections by a single clone of rapidly growing mycobacteria in Brazil. Future Microbiol 2010;5:971-80.
26) Safranek TJ, Jarvis WR, Carson LA, Cusick LB, Bland LA, Swenson JM, *et al*. *Mycobacterium chelonae* wound infections after plastic surgery employing contaminated gentian violet skin-marking solution. N Engl J Med 1987;317:197-201.

27) Devallois A, Picardeau M, Paramasivan CN, Vincent V, Rastogi N. Molecular characterization of *Mycobacterium avium* complex isolates giving discordant results in AccuProbe tests by PCR-restriction enzyme analysis, 16S rRNA gene sequencing, and DT1-DT6 PCR. J Clin Microbiol 1997;35: 2767-72.
28) Wallace RJ Jr, Meier A, Brown BA, Zhang Y, Sander P, Onyi GO, *et al*. Genetic basis for clarithromycin resistance among isolates of *Mycobacterium chelonae* and *Mycobacterium abscessus*. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1676-81.
29) Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Lee NY, *et al*. Six-month therapy with aerosolized interferon-gamma for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. J Korean Med Sci 2004;19:167-71.
30) Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, *et al*. *Nontuberculous mycobacteria*. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:828-34.
31) Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S, *et al*. Multicenter study of prevalence of non-tuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in france. J Clin Microbiol 2009;47:4124-8.
32) Chan ED, Bai X, Kartalija M, Orme IM, Ordway DJ. Host immune response to rapidly growing mycobacteria, an emerging cause of chronic lung disease. Am J Respir Cell Mol Biol 2010;43:387-93.
33) Rottman M, Catherinot E, Hochedez P, Emile JF, Casanova JL, Gaillard JL, *et al*. Importance of T cells, gamma interferon, and tumor necrosis factor in immune control of the rapid grower *Mycobacterium abscessus* in C57BL/6 mice. Infect Immun 2007;75:5898-907.
34) Byrd TF, Lyons CR. Preliminary characterization of a *Mycobacterium abscessus* mutant in human and murine models of infection. Infect Immun 1999;67:4700-7.
35) Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2002;15:716-46.
36) Catherinot E, Clarissou J, Etienne G, Ripoll F, Emile JF, Daffé M, *et al*. Hypervirulence of a rough variant of the *Mycobacterium abscessus* type strain. Infect Immun 2007;75:1055 -8.
37) Davidson LB, Nessar R, Kempaiah P, Perkins DJ, Byrd TF. *Mycobacterium abscessus* Glycopeptidolipid Prevents Respiratory Epithelial TLR2 Signaling as Measured by HbetaD2 Gene Expression and IL-8 Release. PLoS One 2011;6:e29148.
38) Ripoll F, Pasek S, Schenowitz C, Dossat C, Barbe V, Rottman M, *et al*. Non mycobacterial virulence genes in the genome of the emerging pathogen *Mycobacterium abscessus*. PLoS One 2009;4:e5660.
39) Lee KS, Sohn H, Lee SS, Lee BS, Kim HJ, Shin SJ. Cytokine Profiles of Macrophages by *Mycobacterium abscessus* Conditional Morphotype Variants and Comparison of Their Extracellular-Protein Expressions. J Bacteriol Virol 2008;38: 109-18.
40) Shin DM, Yang CS, Yuk JM, Lee JY, Kim KH, Shin SJ, *et al*. *Mycobacterium abscessus* activates the macrophage innate immune response via a physical and functional interaction between TLR2 and dectin-1. Cell Microbiol 2008;10:1608-21.
41) Ordway D, Henao-Tamayo M, Smith E, Shanley C, Harton M, Troudt J, *et al*. Animal model of *Mycobacterium abscessus* lung infection. J Leukoc Biol 2008;83:1502-11.
42) Jeon BY, Kwak J, Lee SS, Cho S, Won CJ, Kim JM, *et al*. Comparative analysis of immune responses to *Mycobacterium abscessus* infection and its antigens in two murine models. J Microbiol 2009;47:633-40.
43) Wang H, Jin P, Wu Q. Disseminated cutaneous infection with *Mycobacterium abscessus* in a patient with a low CD4+ T cell count. Eur J Dermatol 2008;18:337-40.
44) Takewaki S, Okuzumi K, Manabe I, Tanimura M, Miyamura K, Nakahara K, *et al*. Nucleotide sequence comparison of the mycobacterial *dnaJ* gene and PCR-restriction fragment length polymorphism analysis for identification of mycobacterial species. Int J Syst Bacteriol 1994;44:159-66.
45) Moore M, Frerichs JB. An unusual acid-fast infection of the knee with subcutaneous, abscess-like lesions of the gluteal region; report of a case with a study of the organism, *Mycobacterium abscessus*, n. sp. J Invest Dermatol 1953;20: 133-69.
46) Dorff GJ, Frerichs L, Zabransky RJ, Jacobs P, Spankus JD. Musculoskeletal infections due to *Mycobacterium kansasii*. Clin Orthop Relat Res 1978;136:244-6.
47) Kusunoki S, Ezaki T. Proposal of *Mycobacterium peregrinum* sp. nov., nom. rev., and elevation of *Mycobacterium chelonae* subsp. *abscessus* (Kubica *et al*.) to species status: *Mycobacterium abscessus* comb. nov. Int J Syst Bacteriol 1992; 42:240-5.
48) Adékambi T, Drancourt M. Dissection of phylogenetic relationships among 19 rapidly growing *Mycobacterium*

species by 16S rRNA, *hsp65*, *sodA*, *recA* and *rpoB* gene sequencing. Int J Syst Evol Microbiol 2004;54:2095-105.

49) Adékambi T, Berger P, Raoult D, Drancourt M. *rpoB* gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2006;56:133-43.

50) Leao SC, Tortoli E, Viana-Niero C, Ueki SY, Lima KV, Lopes ML, *et al*. Characterization of mycobacteria from a major Brazilian outbreak suggests that revision of the taxonomic status of members of the *Mycobacterium chelonae-M. abscessus* group is needed. J Clin Microbiol 2009;47:2691-8.

51) Macheras E, Roux AL, Ripoll F, Sivadon-Tardy V, Gutierrez C, Gaillard JL, *et al*. Inaccuracy of single-target sequencing for discriminating species of the *Mycobacterium abscessus* group. J Clin Microbiol 2009;47:2596-600.

52) Kim HY, Kook Y, Yun YJ, Park CG, Lee NY, Shim TS, *et al*. Proportions of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* strains among Korean *Mycobacterium chelonae-Mycobacterium abscessus* group isolates. J Clin Microbiol 2008;46:3384-90.

53) Petrini B. *Mycobacterium marinum*: ubiquitous agent of waterborne granulomatous skin infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:609-13.

54) Martin-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, Thomsen VO, Curcio M, Fauville-Dufaux M, *et al*. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:1186-93.

55) Silcox VA, Good RC, Floyd MM. Identification of clinically significant *Mycobacterium fortuitum* complex isolates. J Clin Microbiol 1981;14:686-91.

56) Howard ST, Rhoades E, Recht J, Pang X, Alsup A, Kolter R, *et al*. Spontaneous reversion of *Mycobacterium abscessus* from a smooth to a rough morphotype is associated with reduced expression of glycopeptidolipid and reacquisition of an invasive phenotype. Microbiology 2006;152:1581-90.

57) Greendyke R, Byrd TF. Differential antibiotic susceptibility of *Mycobacterium abscessus* variants in biofilms and macrophages compared to that of planktonic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2019-26.

58) Simmon KE, Pounder JI, Greene JN, Walsh F, Anderson CM, Cohen S, *et al*. Identification of an emerging pathogen, *Mycobacterium massiliense*, by *rpoB* sequencing of clinical isolates collected in the United States. J Clin Microbiol 2007;45:1978-80.

59) Lee H, Park HJ, Cho SN, Bai GH, Kim SJ. Species identification of mycobacteria by PCR-restriction fragment length polymorphism of the *rpoB* gene. J Clin Microbiol 2000;38:2966-71.

60) Adékambi T, Colson P, Drancourt M. *rpoB*-based identification of nonpigmented and late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. J Clin Microbiol 2003;41:5699-708.

61) Whang J, Lee BS, Choi GE, Cho SN, Kil PY, Collins MT, *et al*. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism of the *rpoB* gene for identification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* and differentiation of *Mycobacterium avium* subspecies. Diagn Microbiol Infect Dis 2011;70:65-71.

62) Seok SH, Koo HC, Kasuga A, Kim Y, Lee EG, Lee H, *et al*. Use of PCR-restriction fragment length polymorphism for the identification of zoonotic mycobacteriosis in zebrafish caused by *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae*. Vet Microbiol 2006;114:292-7.

63) Choi GE, Chang CL, Whang J, Kim HJ, Kwon OJ, Koh WJ, *et al*. Efficient differentiation of *Mycobacterium abscessus* complex isolates to the species level by a novel PCR-based variable-number tandem-repeat assay. J Clin Microbiol 2011;49:1107-9.

64) Sassetti CM, Boyd DH, Rubin EJ. Genes required for mycobacterial growth defined by high density mutagenesis. Mol Microbiol 2003;48:77-84.

65) Brown-Elliott BA, Griffith DE, Wallace RJ Jr. Newly described or emerging human species of nontuberculous mycobacteria. Infect Dis Clin North Am 2002;16:187-220.

66) Garcia-Vallvé S, Palau J, Romeu A. Horizontal gene transfer in glycosyl hydrolases inferred from codon usage in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. Mol Biol Evol 1999;16:1125-34.

67) Shin AR, Sohn H, Won CJ, Lee B, Kim WS, Kang HB, *et al*. Characterization and identification of distinct *Mycobacterium massiliense* extracellular proteins from those of *Mycobacterium abscessus*. J Microbiol 2010;48:502-11.

68) No authors listed. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:S1-25.

69) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, *et al*. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367-416.

70) Zelazny AM, Root JM, Shea YR, Colombo RE, Shamputa IC, Stock F, *et al*. Cohort study of molecular identification and typing of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, and *Mycobacterium bolletii*. J Clin Microbiol 2009;47:1985-95.

71) Colombo RE, Olivier KN. Diagnosis and treatment of infections caused by rapidly growing mycobacteria. Semin Respir Crit Care Med 2008;29:577-88.

72) Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, Kim BJ, Kook YH, Lee SH, *et al*. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:896-902.

73) Koh WJ, Jeon K, Lee NY, Kim BJ, Kook YH, Lee SH, *et al*. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:405-10.

74) Lyu J, Jang HJ, Song JW, Choi CM, Oh YM, Lee SD, *et al*. Outcomes in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease treated with long-term injectable drugs. Respir Med 2011;105:781-7.

75) Adékambi T, Drancourt M. *Mycobacterium bolletii* respiratory infections. Emerg Infect Dis 2009;15:302-5.

76) Choi GE, Chang CL, Whang J, Kim HJ, Kwon OJ, Koh WJ, *et al*. Efficient differentiation of *Mycobacterium abscessus* complex isolates to the species level by a novel PCR-based variable-number tandem-repeat assay. J Clin Microbiol 2011;49:1107-9.

77) Blauwendraat C, Dixon GL, Hartley JC, Foweraker J, Harris KA. The use of a two-gene sequencing approach to accurately distinguish between the species within the *Mycobacterium abscessus* complex and *Mycobacterium chelonae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012.

78) Kim EK, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, *et al*. Clinical manifestations of pulmonary infection due to rapidly growing nontuberculous mycobacteria. Tuberc Respir Dis 2003;54:283-94.

79) Chopra S, Matsuyama K, Hutson C, Madrid P. Identification of antimicrobial activity among FDA-approved drugs for combating *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae*. J Antimicrob Chemother 2011;66:1533-6.

80) Shen GH, Wu BD, Hu ST, Lin CF, Wu KM, Chen JH. High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria. Int J Antimicrob Agents 2010;35:400-4.

81) Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:764-7.

82) Macheras E, Roux AL, Bastian S, Leão SC, Palaci M, Sivadon-Tardy V, *et al*. Multilocus sequence analysis and *rpoB* sequencing of *Mycobacterium abscessus* (*sensu lato*) strains. J Clin Microbiol 2011;49:491-9.

83) Lyu J, Jang HJ, Song JW, Choi CM, Oh YM, Lee SD, *et al*. Outcomes in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease treated with long-term injectable drugs. Respir Med 2011;105:781-7.

84) Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. A novel gene, *erm*(41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1367-76.

85) Kim HY, Kim BJ, Kook Y, Yun YJ, Shin JH, Kim BJ, *et al*. *Mycobacterium massiliense* is differentiated from *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium bolletii* by erythromycin ribosome methyltransferase gene (*erm*) and clarithromycin susceptibility patterns. Microbiol Immunol 2010;54:347-53.

86) Saito H, Tomioka H, Sato K, Dekio S. *In vitro* and *in vivo* antimycobacterial activities of a new quinolone, DU-6859a. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2877-82.

87) Ji B, Lounis N, Maslo C, Truffot-Pernot C, Bonnafous P, Grosset J. *In vitro* and *in vivo* activities of moxifloxacin and clinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2066-9.

88) Renna M, Schaffner C, Brown K, Shang S, Tamayo MH, Hegyi K, *et al*. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. J Clin Invest 2011;121:3554-63.

89) Gevaudan MJ, Bollet C, de Micco P. Evaluation of the extra- and intracellular activity of clarithromycin against *Mycobacterium chelonae*. Pathol Biol (Paris) 1994;42:412-8.

90) Wertman R, Miller M, Groben P, Morrell DS, Culton DA. *Mycobacterium bolletii*/*Mycobacterium massiliense* furunculosis associated with pedicure footbaths: a report of 3 cases. Arch Dermatol 2011;147:454-8.

91) Nakanaga K, Hoshino Y, Era Y, Matsumoto K, Kanazawa Y, Tomita A, *et al*. Multiple cases of cutaneous *Mycobacterium massiliense* infection in a "hot spa" in Japan. J Clin Microbiol 2011;49:613-7.

92) Adékambi T. *Mycobacterium mucogenicum* group infections: a review. Clin Microbiol Infect 2009;15:911-8.

93) Tortoli E, Gabini R, Galanti I, Mariottini A. Lethal *Mycobacterium massiliense* sepsis, Italy. Emerg Infect Dis 2008; 14:984-5.

94) Chernenko SM, Humar A, Hutcheon M, Chow CW, Chaparro C, Keshavjee S, *et al*. *Mycobacterium abscessus* infections in lung transplant recipients: the international experience. J Heart Lung Transplant 2006;25:1447-55.

95) Cardoso AM, Martins de Sousa E, Viana-Niero C, Bonfim de Bortoli F, Pereira das Neves ZC, Leão SC, *et al*. Emergence of nosocomial *Mycobacterium massiliense* infection in Goias, Brazil. Microbes Infect 2008;10:1552-7.

96) Han XY, Dé I, Jacobson KL. Rapidly growing mycobacteria: clinical and microbiologic studies of 115 cases. Am J Clin Pathol 2007;128:612-21.

97) Esteban J, Fernández Roblas R, García Cía JI, Zamora N, Ortiz A. Clinical significance and epidemiology of non-pigmented rapidly growing mycobacteria in a university hospital. J Infect 2007;54:135-45.

98) Furuya EY, Paez A, Srinivasan A, Cooksey R, Augenbraun M, Baron M, *et al*. Outbreak of *Mycobacterium abscessus* wound infections among "lipotourists" from the United States who underwent abdominoplasty in the Dominican Republic. Clin Infect Dis 2008;46:1181-8.