

신속발육 비결핵항산균에 의한 폐감염의 임상상

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

김은경*, 심태선, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김원동, 김동순

=Abstract=

Clinical Manifestations of Pulmonary Infection Due to Rapidly Growing Nontuberculous Mycobacteria

Eun Kyung Kim, M.D., Tae Sun Shim, M.D., Chae-Man Lim, M.D.,
Sang Do Lee, M.D., Younsuck Koh, M.D., Woo Sung Kim, M.D.,
Won Dong Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Introduction : Rapidly growing nontuberculous mycobacteria (RGM) can produce numerous types of manifestations including a pulmonary infection. Managing a pulmonary infection due to RGM is unusually difficult to treat because the organism is invariably resistant to traditional antituberculous drugs and has a varying susceptibility to other antibiotics. The experiences of treatments for a RGM pulmonary infection with various antibiotics are also limited. This study evaluated the clinical manifestations, treatment, and the therapeutic outcomes of a RGM pulmonary infection.

Subjects and method : Fifty-four cases with RGM from respiratory specimens were identified between November of 1996 and September of 2002 in the Asan medical center. The medical records and radiographic findings in 20 patients who fulfilled the diagnostic criteria of nontuberculous mycobacteria (NTM) pulmonary disease by ATS guidelines. The clinical, laboratory, and radiological parameters between subgroups.

Results : Of the 20 patients, 15 were female. The mean age was 57.7 yrs (± 7.5), and all of the patients had a history of pulmonary tuberculosis. Most (90%) had an underlying lung disease. The

Address for correspondence :

Dong Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Phone : 82-2-3010-3132 Fax : 82-2-3010-6968 E-mail : dskim@amc.seoul.kr

*현주소: 경기도 성남시 분당구 서현동 255-2 분당제생병원 호흡기내과 (Phone : 031-779-0114)

majority of the isolates (80%) were *M. abscessus*. Chest radiography showed bilateral involvement in 80% of the patients. Bronchiectasis and multiple nodules were the main findings. Cavitation was present in 35% of the patients. Even though 70 % of the patients received antituberculous drugs prior to the correct diagnosis, all of the patients eventually received antibiotics. A mean of 3.5 antibiotics were given for an average of 439 days(± 168). After completing treatment, nine patients showed improvement after a mean 591(± 311) days of treatment, whereas the antibiotic treatment was unsuccessful in 2 patients.

Conclusion : Many patients with a RGM pulmonary infection show an atypical pattern of radiological findings (bronchiectasis and multiple centrilobular nodules). It is very important to differentiate between *M. tuberculosis* and NTM and to identify the causative organisms among the NTM because a misdiagnosis can lead to an inappropriate and prolonged treatment. Combined antibiotic treatment yielded promising results, and is recommended for treating patients with a RGM pulmonary infection. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2003, 54:283-294)

Key words : Atypical mycobacteria, Rapidly growing nontuberculous mycobacteria, Lung diseases, Korea.

서 론

신속발육 비결핵항산균(rapidly growing nontuberculous mycobacteria; 이하 RGM)은 균주의 성장속도, 빛 유무에 따른 균집락의 색소침착 정도, 그리고 균집락의 모양에 따른 Runyon의 분류중 IV군에 속하는 비결핵항산균(nontuberculous mycobacteria; 이하 NTM)으로 토양이나 물에 흔하게 분포하고 있으며¹ *Mycobacterium fortuitum* group, *M. chelonaeabscessus* group, *M. smegmatis*등이 포함된다. 이 중 *M. abscessus*는 과거에 *M. chelonaeii* (subspecies abscessus) 또는 *M. chelonae* (subspecies abscessus)로 불려졌던 균으로, 최근에 high-performance liquid chromatography (HPLC), 생화학적 검사, DNA probe법 등을 이용하여 *M. abscessus*가 *M. chelonae*와는 다른 종임이 밝혀졌고^{2,3} RGM중에서 호흡기 감염을 일으키는 가장 흔한 균으로 알려졌다. RGM은 대부분의 예에서 피부나 연부 조직의 감염을 일으키지만⁴,

그 외에도 골관절염, 임파선염, 심내막염 등을 일으키며 면역저하환자에서는 파종성 감염이 보고되어 있다⁵⁻⁸. 최근 NTM에 의한 폐감염의 인식이 높아지면서 RGM 또한 폐감염의 중요한 원인균 중의 하나로 밝혀졌다.

신속발육 비결핵항산균 중에서 폐감염을 일으키는 흔한 원인균은 *M. abscessus*와 *M. fortuitum*이며 드물지만 *M. chelonae*와 *M. smegmatis*등도 폐감염을 일으킨다. 대부분의 전통적인 항결핵약제에 내성을 보이고, 특정 항균제들에 대해서도 다양한 양상의 감수성을 보여 치료가 어렵고⁶ 아직까지 항균제치료에 대한 경험도 제한되어 있는 실정이다.

최근 국내에서도 NTM에 의한 폐감염의 증가에 대한 보고는 있으나⁷ 아직까지 RGM에 의한 폐감염만을 대상으로 한 연구는 없다. 이에 연구자들은 국내의 RGM에 의한 폐감염의 임상양상과 예후, 진단 및 치료경과에 대해서 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1996년 11월부터 2002년 9월까지 서울아산병원에 내원한 환자 중 객담 및 기관지세척액 검체에서 RGM이 동정된 환자들을 대상으로 하였다. 이 중에서 단순한 오염(contamination) 혹은 전지균거(colonization)와 실제 폐질환과의 감별을 위하여 미국흉부학회(American Thoracic Society)가 제안한 진단기준^{8,9}을 만족하는 예만을 RGM 폐감염증환자로 정의하였다.

호흡기검체는 적어도 5 ml를 채취하여 무균시험관에 모아서 N-acetyl-L-cysteine과 NaOH로 처리하여 Ziehl-Neelson 염색 후 Ogawa 배지에 배양하였다. 배양 후 Accuprobe 검사(Gen-Probe Inc., San Diego, USA)를 이용하여 결핵균과 비결핵항산균을 구분하고, NTM으로 증명된 균주는 결핵연구원에 항결핵약제감수성검사와 균동정을 의뢰하였다. 균동정은 전통적인 생화학적 검사와 PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) 방법을 이용하였다¹⁰. 항결핵약제 감수성검사는 결핵연구원에 의뢰되었으며 isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EMB), streptomycin (SM), kanamycin (KM), ofloxacin (OFLX), cycloserine (CS), prothionamide (PTH), para-aminosalicylic acid (PAS), enviomycin (EVM)에 대하여 시행하였고, 항생제에 대한 약제감수성검사는 시행되지 않았다. 이 연구에서 균종에 대한 용어는 *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*로 사용하였고, *M. abscessus*와 *M. chelonae*를 구분하지 못한 경우에는 "*M. chelonae* complex"란 용어를 사용하였다.

미국흉부학회의 기준을 간단히 서술하면 다음과 같다. 임상적으로 호흡기질환의 증상과 증후가 있는 환자에서 다음의 세균학적 기준과 방사선학적 진단 기준을 동시에 만족시키는 경우만을 비결핵항산균에 의한 폐질환으로 정의하였다. 세균학적

진단 기준은 1년 이내에 실시한 3회 이상의 객담 혹은 기관지세척액에서 항산균 도말 음성인 경우는 3회 이상 비결핵항산균 배양 양성, 항산균 도말 양성인 경우는 2회 이상 배양 양성인 경우로 하였고, 조직검사가 실시된 경우는 조직에서 비결핵항산균이 배양되거나 혹은 조직배양 음성인 경우는 항산균증에 합당한 현미경적 소견을 보이면서 객담 혹은 기관지세척액에서 1회 이상 균이 증명된 경우로 하였다. 방사선학적 진단 기준은 선행 폐질환이 없는 경우는 단순 흉부 사진상 침윤이나 공동, 결절과 같은 이상 소견이 있거나 혹은 고해상도 단층촬영상 다수의 작은 결절 혹은 다발성 기관지확장증이 있는 경우로 하였고, 선행 폐질환이 있는 경우는 1년 이상 경과한 사진과 비교시 악화의 증거가 있는 경우로 국한하였다.

호흡기검체에서 한 번 이상 RGM이 동정된 54명의 환자 중 29명은 NTM이 1회 배양되었으나 임상적으로 호흡기질환의 증상과 증후가 동반되지 않았으며, 5명의 환자는 2회 비결핵항산균이 동정되었으나 임상증상이나 흉부방사선 사진상 활동성 질환의 증거가 없었다. 이 경우를 제외한 20명의 환자가 미국흉부학회 진단기준에 의한 비결핵항산균 폐감염증의 진단기준을 만족하였다. 이들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 나이, 성별, 흡연력, 음주력, 결핵발병의 위험인자, 기저 질환, 과거 결핵의 병력, 치료까지의 증상의 기간, 임상 증상, 결핵의 진단 방법, 결핵균 도말 및 배양 결과, 약제감수성검사 결과, 흉부 방사선 소견 및 치료약제와 치료에 대한 반응을 조사하였다.

결핵 발병의 위험 인자로는 당뇨, 악성 종양, 면역억제제의 사용, 만성 음주 (alcohol 160g/일, 2년 이상 마신 경우로 정의), 만성 신부전 또는 만성 간질환, 위 절제술의 병력, 임신, 규폐증, 전신적 스테로이드의 사용여부, 그리고 HIV 감염여부를 조사하였다.

임상증상으로는 발열, 오한, 객담, 기침, 야간 발

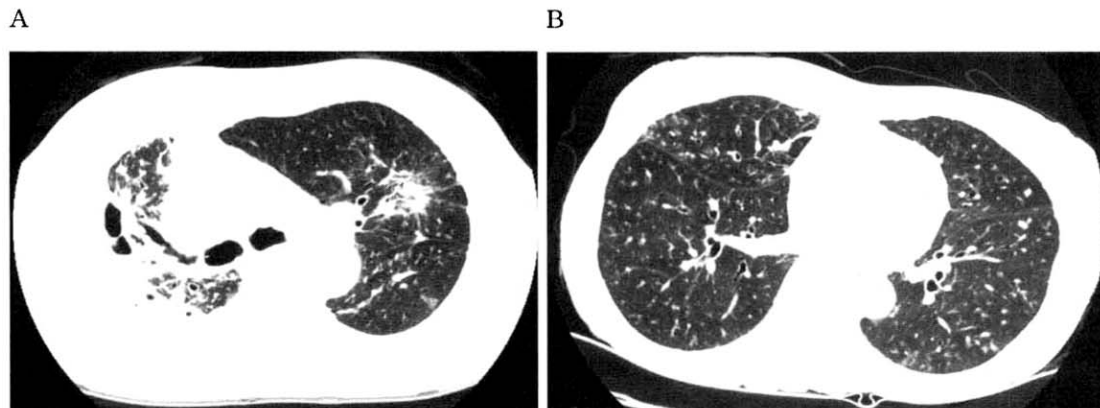


Fig. 1. Characteristic CT findings of fibrocavitary (A) and bronchiectatic (B) type of *M. abscessus* pulmonary infection. A. High-resolution computed tomography (HRCT) shows fibrocavitary changes and volume loss in the right upper lobe and fibrotic consolidation and irregular fibrotic linear opacities in the left upper lobe. B. HRCT demonstrates mild bronchiectasis and diffuse centrilobular nodule and branching opacities in both lungs.

한, 객혈, 흉통, 다른 이유없이 1개월에 2 kg이상의 체중감소, 그리고 호흡곤란 여부를 조사하였고, 흉부방사선 소견으로 공동의 유무, 폐침윤의 유무 및 범위, 흉막액의 동반여부를 조사하였다. 방사선 소견을 재활성화 폐결핵에서 흔히 보이는 상엽의 공동섬유화군(fibrocavitary; 이하 FC) (Fig. 1A)과 기관지확장증 및 소결절을 보이는 기관지확장증군(bronchiectasis; 이하 BE) (Fig. 1B)으로 나누었으며 두가지 병변이 같이 있는 경우에는 좀 더 넓은 범위의 병변이 있는 쪽으로 분류하였다. 약제복용력과 치료에 대한 반응을 조사하였으며 상기 임상상을 *M. fortuitum*, *M. abscessus* 군주에 따라 비교 분석하였다. *M. chelonae*와 *M. abscessus*가 구분되지 않고 “*M. chelonae* complex”로 보고된 예는 *M. abscessus* 군으로 추정하여 분석하였다. 그 이유는 *M. chelonae*에 의한 폐감염은 아주 드물고, 본 연구에서 *M. abscessus*로 동정된 대다수의 예가 처음에는 *M. chelonae* complex로 보고되었다가 후에 다시 시행한 검사에서 모두 *M. abscessus*로 확인되었기 때문이다.

치료의 성공은 임상증상의 호전이 있으면서 최

소 12개월이상 연속적으로 객담 배양검사 음성이면서 동시에 방사선사진 추적시 호전되거나 변화가 없는 경우로 정의하였다⁹.

결 과

1. 신속발육 비결핵항산균의 배양 빈도

질환의 유무에 관계없이 호흡기 검체에서 신속발육 비결핵항산균이 배양된 빈도를 연도별로 보면 1996년 1명, 1997년 2명, 1998년 8명, 1999년 8명, 2000년 10명, 2001년 19명, 2002년 9월까지 6명이었고, ATS기준에 따른 폐 NTM증 환자만을 대상으로 하면 1996년과 1997년 각 1명, 1998년 2명, 1999년 3명, 2000년 1명, 2001년 9명, 2002년 9월까지 3명으로 총 20명이었다.

2. 대상환자군의 특성과 임상 증상

총 20명의 환자 중 여자가 15명(75%)으로 남자보다 많았고, 연령은 29세에서부터 79세까지 분포하고

Table 1. Characteristics of the patients with a rapidly growing nontuberculous mycobacteria pulmonary infection

	Total (%)	<i>M. abscessus</i> (%)	<i>M. fortuitum</i> (%)
Number of patients	20	16	4
Sex (M:F)	5 : 15	4 : 12	1:3
Age (years, mean S.D)*	57.7±7.5	54.4±14.4	71.0±3.9
Smoking	2 (10)	2 (13)	0
Alcoholics	1 (5)	1 (6)	0
Underlying disease			
Destroyed lung due to past tuberculosis	7 (35)	6 (38)	1 (25)
Bronchiectasis	9 (45)	7 (44)	1 (25)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (10)	1 (6)	2 (50)
None	2 (10)	2 (12)	
Past tuberculosis history	20 (100)	16 (100)	4 (100)

*p=0.038

Table 2. Symptoms of the patients with a pulmonary infection due to a rapidly growing nontuberculous mycobacteria

	Total (%)	<i>M. abscessus</i> (%)	<i>M. fortuitum</i> (%)
No. of patients	20	16	4
Sputum	18 (90)	14 (88)	4 (100)
Cough	19 (95)	15 (94)	4 (100)
Hemoptysis	12 (60)	11 (69)	1 (25)
Fever	4 (20)	3 (19)	1 (25)
Weight loss	3 (15)	3 (19)	0
Night sweating	1 (5)	1 (6)	0

있었으며 평균 연령은 57.7±7.5세이었다. 모든 환자에서 과거 폐결핵으로 치료한 과거력이 있었으며, 대부분의 환자(90%)에서 선행 폐질환(기관지 확장증 9명, 과거 폐결핵으로 인한 폐손상 7명, 만성폐쇄성폐질환 2명) 있었으나 당뇨, 악성 종양, 전신적 스테로이드 또는 면역억제제의 사용경력이나 HIV감염례 등은 한례도 없었다. 흡연력은 2명(10%)에서 있었으며 음주력은 1명에서 있었다(Table 1). 증상의 발현에서 진단까지 걸린 시간은 평균 128±132일이었다. 진단 당시 증상은 대부분의 환자들에서 기침(19명; 95%), 객담(18명; 90%) 이 있었고, 객혈이 12명(60%), 발열 4명(20%), 체

중감소 3명(15%), 야간발한이 1명(5%)에서 있었다(Table 2).

3. 신속발육 비결핵항산균 종류와 항결핵약제 감수성 검사

18명의 환자에서 3회 이상 비결핵항산균이 배양되었고, 2명은 2회 배양양성이었다. 진단 당시의 균 동정결과는 *M. chelonae* complex 12명, *M. fortuitum* 4명, *M. abscessus* 4명이었으나 *M. chelonae* complex로 진단된 12명 중에서 9명은 추가적으로 *M. abscessus*로 동정되었다(HPLC법 2명¹¹,

Table 3. Radiological findings according to the RGM species

	<i>M. abscessus</i> (%)	<i>M. fortuitum</i> (%)
No. of patients	n=16	n=4
Radiographic extent of involvement		
Unilateral	4 (25)	0
Bilateral	12 (75)	4 (100)
Radiographic features		
FC : BE*	6 : 10	1:3
Small nodules	1 (6)	
Cavity	1 (6)	
Cavity & small nodules	2 (13)	1 (25)
Cavity & destroyed lung due to previous tuberculosis	3 (19)	
Small nodules & bronchiectasis	9 (56)	3 (75)

*FC=fibro-cavitary type; BE=bronchiectatic type.

PCR-RFLP법 7명). 항결핵약제 감수성검사 결과 6명은 11개의 항결핵약제에 모두 내성을 보였고, *M. abscessus*군 6명은 pyrazinamide에만 감수성이 있었고, *M. abscessus*군 3명은 pyrazinamide와 kanamycin, *M. fortuitum*군 2명은 pyrazinamide와 ofloxacin, 2명은 enviomycin, pyrazinamide, ofloxacin, prothionamide (*M. fortuitum* 1명, *M. abscessus* 1명), 남은 1명(*M. fortuitum*)은 pyrazinamide, ofloxacin, prothionamide에만 감수성을 보였다.

4. 비결핵항산균종류에 따른 임상상의 차이 비교

호흡기검체에서 한 번 이상 RGM이 동정된 54명 환자의 군중에 따른 실제 폐감염의 빈도를 살펴 보았을 때, *M. abscessus*가 동정된 17명중 13명 (76.5%) 에서 폐감염이 있었으나 *M. fortuitum* 은 27명 중 4명(14.8%)에서만 폐감염이 있었고, *M. chelonae* 가 배양된 1명은 전지균거로 판정되었다. 아형이 분류되지 않은 *M. chelonae* complex 는 군이 배양되었던 9명 중 3명(33%)에서 RGM에 의한 폐감염이 있었다.

항결핵약제 감수성을 실제 폐감염이 있었던 군

과 없었던 군으로 나누어 비교하였을 때 실제 폐감염이 있었던 군에서는 평균 9.7(± 1.2)개의 약제에 내성을 보였고, 없었던 군에서는 8.0(± 2.1)개의 약제에 내성을 보여 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.002$). 군중에 따라 내성약제의 수를 비교하였을 때 *M. fortuitum*은 8.1(± 1.0), *M. abscessus*는 9.4(± 2.2), *M. chelonae*는 3개의 약제에 내성을 보였으며, 아형이 분류되지 않은 *M. chelonae* complex는 9.3(± 2.3)개로 *M. abscessus*와 비슷한 결과를 보여 대부분이 *M. abscessus*일 것으로 추정되었다.

20명의 실제 폐감염 환자 중에서 *M. abscessus*가 배양된 16명의 환자와 *M. fortuitum* 이 배양된 4명의 환자의 임상상을 비교하였을 때 발병 연령은 *M. abscessus*군이 *M. fortuitum*군보다 어렸다($P=0.038$). 두 군 모두 여성이 많았으며(Table 1), 임상증상은 차이가 없었다(Table 2). 방사선험적으로도 두 군 모두 양측 폐를 침범한 경우가 많았고 공동보다는 기관지확장증과 소결절 병변이 더 흔하게 관찰되었다(Table 3). *M. abscessus*군은 16명 중에서 9명이(56%) 치료에 성공하였으며(평균 치료기간: 591 \pm 311일) *M. fortuitum*군은 모두 치료 중이어서(평균 치료기간 : 363 \pm 76일) 두 군간

의 치료 성적을 비교할 수 없었다.

5. 방사선학적 소견에 따른 임상상의 차이 비교

모든 환자에서 단순흉부 촬영이 시행되었으며 고 해상도 단층촬영(HRCT)은 15명에서 시행되었다. 진단 당시 4명(20%)을 제외한 대부분의 환자들에서 양측폐에 병변이 있었다. 단순흉부사진 혹은 HRCT상 공동이 있는 경우는 7명이었으며, 이 중 3명은 비활동성 결핵병변을 동반하고 있었고 2명은 결절성 병변을 동반하고 있었다. 13명의 비공동성 폐침윤을 보인 환자들 중 12명에서 기관지확장증이 관찰되었다(HRCT 10명, 단순흉부사진 2명).

방사선소견을 재활성(reactivation) 폐결핵의 특징적 소견인 상엽의 공동섬유화군(FC)과 비전형적인 기관지확장증군(BE)으로 구분 하였을 때, BE군이 13명으로(65%) 7명의 FC군(35%) 보다 많았으나, 양 군 간에 임상상의 차이는 없었다. 군종과 방사선소견과의 연관관계를 분석하였을 때, FC군은 *M. abscessus* 6명, *M. fortuitum* 1명이었고, BE 군은 각각 10명, 3명으로 두 군간에 차이가 없었고(Table 4), *M. abscessus*가 배양된 환자만을 FC군과 BE군으로 나누어 분석하여도 차이가 없었다. *M. abscessus*군 16명 중 FC군(6명)은 4명(67%)이 치료에 성공하였고 2명(33%)은 실패하였으며, BE군 10명중 5명(50%)에서 치료에 성공하였고 나머지 5명은 치료중이었다.

6. 치료 및 임상 경과

14명에서는 처음에 결핵으로 진단하여 항결핵치료를 시작하였고 6명에서는 치료시작부터 비결핵항산균증으로 진단후 치료하였다. 결핵으로 진단되었던 14명중 9명의 환자에서는 1차 항결핵약제를 사용하다가 RGM증으로 진단후 항균제로 바꾸어 사용하였으며, 4명의 환자는 처음에 2차 항결핵약제를

사용하다가 항균제로 바꾸어 치료하거나(2명) 2차 항결핵약제에 항균제를 추가하였고(2명) 나머지 1명에서는 1차 및 2차 항결핵약제를 동시에 사용하다가 항균제를 추가하여 사용하였다. 처음부터 RGM증으로 진단된 6명에서는 초기부터 항균제(ciprofloxacin, doxycycline, amikacin, clarithromycin, cefoxitin, imipenem)를 사용하였다. 치료가 종료된 11명의 환자 중 9명(82%)에서 배양음전과 함께 치료에 성공하였으며(평균 치료기간 : 591 ± 311 일), 2명에서는 치료에 실패하였다. 9명은 현재 치료 중(평균 치료기간 : 377 ± 140 일)이며 이 중 5명은 균 음전된 상태로 추적중이다.

군종별로 보면 *M. abscessus*가 배양된 16명 중에서 9명이 배양음전에 성공하였으며 2명은 배양음전에 실패하였고 5명은 치료 중이다. *M. fortuitum*이 배양된 환자 4명은 모두 치료 중이다(평균 치료기간 392 ± 76 일).

치료가 종료된 환자들의 항결핵약제를 포함한 전체 치료기간은 240일부터 1240일까지 다양하였고(평균 치료기간 636 ± 304 일) RGM에 대한 항균제가 투여되기까지 평균 168일이 소요되었다. 항균제의 투여기간은 203일부터 706일까지의 범위였으며(평균 439 ± 168 일) 평균 3.5개의 항균제가 사용되었다. 완치된 환자들은 균음전 이후 평균 349(± 235)일 더 치료하였으며, 치료종료후 321(± 279)일간 추적되었으나 재발된 환자는 없었다.

고 찰

본 연구 결과 RGM에 의한 폐감염은 주로 과거 폐결핵의 기왕력이 있고 선행 폐질환이 있는 환자들에서 발생하였으며, *Mycobacterium avium-intracellulare* 감염과 비슷하게 중엽 및 하엽의 기관지 확장증 및 소결절의 방사선학적 소견을 보인 예가 많았다. 대부분의 환자에서 전통적인 항결핵약제에 내성을 보였고 항균제를 이용한 장기간의 치료를

필요로 하였으나 미국의 보고와 달리 *M. abscessus* 감염의 치료성공율이 높아 적극적인 항균제치료가 권장되어야 하겠다.

신속발육 비결핵항산균에 의한 폐감염은 흔하지는 않으나 최근에 NTM 에 대한 인식이 높아지면서 그 빈도 또한 높아지고 있다. 홍콩에서는 1990년대 결핵 유병율이 낮아지면서 호흡기 검체에서 NTM의 분리가 급격히 늘자 4개의 병원에서 NTM 이 분리된 전체환자를 대상으로 미국흉부학회 진단기준에 따라 조사한 결과 16.7%가 폐감염이 있었음을 보고하였다¹². 그러나 국내에서 시행된 연구에 의하면 NTM 이 분리된 경우에 폐감염의 비율이 45.7%로 홍콩보다 훨씬 높았다^{13,14}. 본 연구에서도 호흡기검체에서 분리된 RGM 의 37%가 폐감염을 유발하여 높은 감염율을 보였으나 이는 배양된 NTM중 임상적으로 감염의 가능성이 높은 예에서만 균주를 동정하였을 가능성이 많아서 그 빈도가 높게 계산되었을 가능성이 있다. 만일 배양된 모든 NTM 균종을 동정하였다면 RGM의 동정빈도가 더 높았을 것이며, 따라서 실제 폐감염을 일으킨 비율은 상대적으로 낮게 계산되었을 것이다.

본 연구에서 폐감염을 일으킨 RGM 은 *M. abscessus*가 16명(80%)으로 가장 많았고, *M. chelonae*는 한례도 확인되지 않아 *M. chelonae*에 의한 폐감염증은 서구에서와 마찬가지로 드문 질환임을 알 수 있었다. 본 연구에서 *M. chelonae*와 *M. abscessus*의 구분이 되지 않은 3예를 모두 *M. abscessus*로 간주하였다. 이는 *M. chelonae* 폐감염은 극히 드물고, 실제로 본 연구에서 처음에 *M. chelonae* complex로 보고되었다가 후에 균종이 확인된 모든 예에서 *M. abscessus*임이 확인된 점을 고려하였기 때문이다. *M. fortuitum*은 토양이나 수돗물 등 환경에 널리 분포하는 기회감염균으로 알려져 있으며, *M. abscessus*는 RGM 폐감염의 90%에서 동정될 정도로 병원성이 높으며 항결핵약제

에 반응하지 않아 치료가 어려운 것으로 알려져 있다¹⁵.

RGM에 의한 폐감염은 *M. avium*감염이 면역억제 상태에서 발병 빈도가 높은 것과는 달리 achalasia, cystic fibrosis등에서의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 HIV 감염, 악성종양, 스테로이드나 항암제의 사용과 같은 면역억제를 일으킬 만한 인자는 발견되지 않았고 achalasia도 없었다. 그러나 이전의 연구결과 약 40%의 환자에서 선행 폐질환이 있다고 보고¹⁷ 한 것과 비교하여 높은 빈도인 90%에서 선행 폐질환을 가지고 있었다. 다른 NTM이 남자 흡연자에게 많은 것과 비교하여 RGM 폐감염은 여자, 비흡연자에 빈도가 높은 것으로 보고되었으며 본 연구에서도 일치된 결과를 보였다.

신속발육 비결핵항산균은 전통적인 항결핵약제에 대부분 내성을 보이는 반면에 amikacin, cefoxitin, imipenem, tetracycline, macrolide, fluoroquinolone, sulfonamide과 같은 항생제에 반응한다고 보고되었다^{18,19}. 본 연구에서도 6명의 환자에서 11개의 항결핵약제에 모두 내성을 보였고 나머지 모두 최소 7개 이상의 약제에 내성을 보였다. *M. fortuitum*은 sulfonamide, fluoroquinolone, amikacin, cefoxitin 및 imipenem등 넓은 범위의 경구용 항생제에 감수성이 있으며^{20,21}, *M. chelonae*는 clarithromycin, amikacin, imipenem에 감수성이 있고^{17,22}, *M. abscessus*는 clarithromycin, amikacin, cefoxitin, imipenem에 감수성이 있는 것으로 알려져 있으나 *M. fortuitum*이나 *M. chelonae*과 비교하여 경구용 항생제에는 내성을 보이는 경우가 많다. 이러한 이유로 *M. abscessus* 폐감염이 다른 RGM 폐감염에 비하여 치료가 어려우며, 국소적 병변인 경우 수술적 절제를 권고할 정도로 고질적인 폐질환의 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 결핵과 마찬가지로 단독 치료시 내성 출현의 위험이 높아 병합치료가 권고되고 있다²³. 미국흉부학회에

서는 *M. fortuitum* 폐감염시 2개 이상의 감수성 항균제를 평균 6개월에서 12개월간 투여할 것을 권고하고 있으나¹⁰ *M. abscessus* 폐감염시의 적정 치료 기간에 대하여는 아직 정립되지 않았다²⁴. 그러나 본 연구에서는 16명의 *M. abscessus* 환자 중 9명(56%)이 치료에 성공하여 약 10% 정도의 치료 성공율을 보인 외국보고들과¹⁶ 달리 높은 성공율을 보여주었다. 초기부터 적극적으로 주사제를 포함한 평균 3.5개의 항균제 병합치료를 한 것이 원인일 수 있으나 항생제 감수성 검사가 시행되지 않은 상태로 치료되었기 때문에 사용한 모든 약제가 감수성 약제이었다고 보기 어렵다. 지역적인 차이 또는 군주의 차이가 있을 가능성도 고려되어야 하겠다. 향후 이에 대한 연구가 필요하고, 또한 대상 환자수가 늘려 치료성공군과 실패군을 비교분석하여 치료성공의 예측인자를 확인해야 할 것으로 생각된다. *M. fortuitum* 감염의 경우에는 4명의 환자에서 모두 치료 중이어서 치료효과를 평가하기 어려우나 이 중 3명은 치료시작후 평균 392 ± 76 일째 균음전상태로 추적중이며 1명은 치료시작후 300일째이나 아직 균 양성이다.

비결핵항산균 폐감염의 방사선 소견은 주로 MAC와 *M. kansasii* 감염을 대상으로 한 보고로²⁵, 전형적인 결핵소견으로 알려진 FC군과 비전형적인 군으로 알려진 BE군으로 크게 구분된다. FC군은 섬유결절성(fibronodular) 또는 섬유생산성(fibroproductive) 병변이 주로 상엽을 침범하여 재활성화 결핵과 구분이 어려우며 대부분(80-95%)의 환자에서 공동이 관찰된다. 주로 남자에게서 관찰되며 BE군에 비해 발병 연령이 높은 것으로 알려져 있다. 대부분 만성폐쇄성폐질환 또는 다른 폐질환이 동반되어 있는 경우가 많고 흡연과 음주력이 위험 인자로 알려져 있다. 반면 BE군은 여자에서 빈도가 높고 FC군에 비해 다른 동반질환의 빈도가 적다. 대개는 양측 폐엽을 모두 침범하며 양측에 다발성으로 분포하는 결절이 특징적이며 기관

지확장증의 동반이 흔하다. 본 연구 결과 국내 RGM에 의한 폐감염 환자에서도 상기 두 가지의 방사선학적 소견을 모두 확인하였고 기관지확장증과 다발성 소결절을 보이는 비전형적인 예가 더 많음(65%)을 알 수 있었다. 이 결과는 RGM 폐감염의 방사선 소견을 보고한 이전의 연구결과¹⁶와도 일치한다. 그러나 7명(35%)의 환자에서 공동이 관찰되어 이전의 연구보고의 16%, 22%보다 높았고^{6,16}, 대부분(80%)의 환자에서 양측 폐를 모두 침범하여 한측 폐의 침범이 주인 것으로 보고한 Wallace 등⁶의 보고와는 달랐으나 Griffith의 연구결과¹⁶와는 일치하였다. 그러나 국내에는 결핵의 유병율이 미국을 포함한 서구와 비교하여 높은 점을 감안한다면 FC군의 양상을 보이는 방사선학적 소견이 RGM에 의한 것인지 아니면 과거에 결핵을 앓고 난 병변에 RGM 감염이 추가로 되었는지는 알 수 없다.

양 방사선학적 소견에 따른 기존의 연구결과와는 다르게²⁵ 본 연구에서는 차이를 발견할 수 없었고 방사선학적인 소견만으로 *M. abscessus*와 *M. fortuitum* 감염을 구분할 수 없었다²⁶.

본 연구의 단점으로 첫째, 대상환자수가 적어 그룹간의 비교시 통계적 유의성을 발견하기 어려웠다는 점이다. *M. fortuitum*군은 4명이었고 모두 치료상태에 있었고 방사선소견에 의한 FC군과 BE군간의 비교에도 예수가 적어서 군종과 관계없이 RGM 환자 20명 모두를 대상으로 하여 비교하였다. 또한 이미 서술한 바와 같이 3명에서는 *M. abscessus*와 *M. chelonae*의 구분이 명확하지 않았으나 모두 *M. abscessus*군으로 간주하여 분석하였다. 둘째, 한 대학병원을 방문한 환자들만을 대상으로 한 연구로 국내 전체 NTM폐감염증 환자의 자료로 확대해석할 수 있으나 하는 점이다. 일반 의사들의 NTM증에 대한 인식이 부족하므로 NTM이 동정되면 대부분 대학병원급의 병원으로 전원을 하는 경우가 많을 것으로 추정되지만, 일반 병원에서 결핵진단에 배양 및 동정을 하지 않는

예가 많으므로 실제 많은 환자가 결핵으로 치료받고 있을 가능성도 고려하여야 하겠다. 이런 문제점을 해결하기 위하여는 여러 병원이 함께 참여하여 많은 환자를 대상으로 한 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 RGM에 의한 폐감염은 과거 폐결핵의 기왕력이 있는 환자에게서 많았으며 대부분의 경우에 선행 폐질환을 동반하고 있었으며 여자, 비흡연자에게서 그 빈도가 높았다. 적절한 진단을 위하여는 NTM의 균동정이 필수적이며 적절한 치료를 위하여는 항균제에 대한 약제감수성검사가 필요하리라 생각된다. 그러나 외국 보고와 달리 병합약물치료에 대한 효과가 좋았으므로 적극적인 약물치료가 권장되고 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구 배경 :

최근 비결핵항산균증(NTM)의 증가가 보고되면서 신속발육 비결핵항산균(RGM) 또한 폐감염의 중요한 원인균의 하나로 밝혀졌다. 이들은 대부분이 전통적인 항결핵약제에 내성을 보이고, 특정 항균제들에 대해서도 다양한 양상의 감수성을 보여 치료가 어렵다. 국내에서는 아직까지 RGM에 의한 폐감염만을 대상으로 한 연구가 없었으므로 국내에서 RGM에 의한 폐감염의 임상상을 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

방 법 :

1996년 11월부터 2002년 9월까지 서울아산병원에 내원한 환자 중 호흡기검체에서 RGM이 동정된 57예 중 미국흉부학회가 제안한 진단기준을 만족하는 RGM 폐감염증 환자 20명을 대상으로 하여 이들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결 과 :

총 20명의 RGM폐감염환자의 평균 연령은 57.7(±

7.5)세이었고 여자가 15명(75%)이었다. 모든 환자에서 과거 폐결핵으로 치료한 과거력이 있었으며 대부분의 환자(90%)에서 선행 폐질환이 있었다. 원인 균종은 *M. abscessus* 16명, *M. fortuitum* 4명이었다. *M. abscessus*균이 *M. fortuitum*균보다 어렸으며 두 군 모두 여성이 많았다. 기저질환으로 기관지확장증의 빈도가 *M. abscessus*군에서 높았으며 임상증상은 차이가 없었다. 방사선학적으로는 두 군 모두에서 양측 폐를 침범한 경우가 많았고 공동보다는 기관지확장증과 소결절병변이 더 흔하게 관찰되었다. 14명에서는 처음 결핵으로 진단하고 항결핵치료를 시작하였었고 6명만이 처음부터 RGM증으로 진단되었다. *M. abscessus*군에서 9명이(56%) 치료에 성공하였다(평균 치료기간 591±311일). *M. fortuitum*군은 모두 치료 중이었다. 항균제의 투여기간은 203일부터 706일까지로 평균 439(±168)일이었으며 평균 3.5개의 항균제가 사용되었다.

결 론 :

신속발육 비결핵항산균에 의한 폐감염도 다른 NTM폐 감염증과 유사하게 기관지확장증과 소결절을 동반한 비전형적인 소견이 많았다. 치료 초기에 결핵으로 진단되어 적절한 치료가 지연되는 경우가 많아 향후 항산균 배양후 균 동정이 필수적이라 생각된다. 일부에서 항생제 병합치료에 좋은 효과를 보였으므로 적극적인 치료가 권장되며, 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Brown TH. The rapidly growing mycobacteria-*Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*. Infect Control 1985;6:283-8.
2. Wallace RJ Jr, Brown BA. *Mycobacterium fortuitum*, *chelonae*, *abscessus*. In: Schlossberg

- D, editor. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1999. p372-9.
3. Yakrus MA, Hernandez SM, Floyd MM, et al. Comparison of methods for identification of *Mycobacterium abscessus* and *M. chelonae* isolates. J clin Microbiol 2001;39:4103-10.
4. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis 1979;119:107-59.
5. Moore M, Freichs JB. An unusual acid-fast infection of the knee with subcutaneous abscess-like lesions of the gluteal region. J Invest Dermatol 1953;20:133-69.
6. Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, et al. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. Rev Infect Dis 1983;5: 657-79.
7. 대한결핵 및 호흡기학회. 비결핵항산균증 전국 실태조사. 결핵 및 호흡기질환 1995;42:277-93.
8. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculosis mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(s):S1-25.
9. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculosis mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1990;142:940-53.
10. 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.
11. 이효원, 조병원, 강문수, 김종수, 이종욱, 남정현, 최종원. High-performance liquid chromatography의 mycolic acid 분석에 의한 Mycobacterium spp. 동정. 대한임상병리학회지 1998;18:77-84.
12. Hosker HS, Lam CW, Ng TK, Ma HK, Chang SL. The prevalence and clinical significance of pulmonary infection due to non-tuberculous mycobacteria in Hong Kong. Respir Med 1995;89:3-8.
13. 배현혜, 이재호, 유철규, 이춘택, 정희순, 김영환 등. 폐 비결핵항산균증의 임상적 특징에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 1999;47:735-46.
14. 이효원, 김미나, 심태선, 배길한, 배직현. 면역적격자에서 비결핵마이코박테리아의 폐감염. 결핵 및 호흡기질환 2002;53:173-82.
15. Griffith DE, Wallace RJ Jr. Pulmonary disease due to rapidly growing mycobacteria. Semin Respir Infect 1988;9:505-13.
16. Griffith DE, Giard 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.
17. Wallace RJ Jr. The clinical presentation, diagnosis and therapy of cutaneous and pulmonary infections due to the rapidly growing mycobacteria, *M. fortuitum* and *M. chelonae*. Clin Chest Med 1989;10(3):419-29.
18. Rolston KV, Jones PG, Fainstein V, Bodey GP. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria in patients with cancer. Chest 1985;87:503-6.
19. Wallace RJ Jr. Treatment of infections caused by rapidly growing mycobacteria in the era of the newer macrolides. Res Microbiol 1996;147:30-5.
20. Wallace RJ Jr, Jones DB, Wiss K. Sulfo- namide activity against *Mycobacterium for-*

- tuitum* and *Mycobacterium chelonae*. Rev Infect Dis 1981;3:898-904.
21. Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi GO, De Rosas V, Wallace RJ 3rd. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* and *Mycobacterium chelonae*-like organisms. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:180-4.
 22. Jacobson K, Garcia R, Libshitz E, et al. Clinical and radiological features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria in cancer patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:615-21.
 23. Tebas P, Sultan F, Wallace RJ Jr, et al. Rapid development of resistance to clarithromycin following monotherapy for disseminated *Mycobacterium chelonae* infection in a heart transplant patient. Clin infect Dis 1995;20:443-4.
 24. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Amitani R. Successful treatment with faropenem and clarithromycin of pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection. J Infect Chemother 2002;8:252-5.
 25. Miller WT Jr. Spectrum of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Radiology 1994;191:343-50.
 26. Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, et al. Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. Radiology 1985;157:289-96.
-