

## 비결핵성 항산균증과 유사한 방사선학적 소견을 보이는 환자에서 *Segniliparus rugosus*가 동정된 첫 증례

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, 국립암센터 <sup>2</sup>진단검사의학과, <sup>3</sup>폐암센터

최선미<sup>1</sup>, 강효재<sup>1</sup>, 정윤정<sup>1</sup>, 임주현<sup>1</sup>, 최원석<sup>1</sup>, 황상현<sup>2</sup>, 박진경<sup>3</sup>, 황보빈<sup>3</sup>, 이희석<sup>3</sup>

## First Isolation of *Segniliparus rugosus* from a Patient with Radiologic Features Similar to Non-Tuberculous Mycobacteriosis

Sun Mi Choi, M.D.<sup>1</sup>, Hyo Jae Kang, M.D.<sup>1</sup>, Yun Jeong Jeong, M.D.<sup>1</sup>, Joo Hyun Lim, M.D.<sup>1</sup>, Won Seok Choe, M.D.<sup>1</sup>, Sang-Hyun Hwang, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>, Jinkyong Park, M.D.<sup>3</sup>, Bin Hwangbo, M.D., Ph.D.<sup>3</sup>, Hee Seok Lee, M.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, <sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, and <sup>3</sup>Center for Lung Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

In 2005, a group of mycolic acid-containing bacteria was characterized as belonging to a novel genus, *Segniliparus* with species *Segniliparus rugosus* and *S. rotundus*. We report a case of the *S. rugosus* isolated from a 54-year-old woman with radiologic features mimicking that of non-tuberculous mycobacteriosis (NTM). When the patient first visited our hospital, an acid-fast bacteria (AFB) smear tested positive and *Mycobacterium tuberculosis* polymerase chain reaction (TB PCR) was negative in the bronchoalveolar lavage sample. After 2 months, the growing colonies were reported as NTM, but could not be identified because they had died. One year after the initial visit, induced sputum samples showed the same results, positive AFB smear and negative TB PCR. At this point, the growing colonies were identified as *S. rugosus*. Therefore, we should consider *Segniliparus* genus as a differential diagnosis for AFB in respiratory specimens in addition to the genus *Mycobacterium*.

**Key Word:** Actinomycetales

## 서 론

임상에서 항산균 도말 검사를 시행하여 양성으로 나오는 경우, 과거에는 결핵균, 나병균 그리고 비결핵성 항산균을 포함하는 *Mycobacterium*속(屬, genus)을 주로 감별 진단하였으나, 2005년 항산균 도말 검사상 강한 양성 소견을 보이며, 신속 증식 *Mycobacterium* (rapidly growing

*Mycobacterium*, RGM)과 유사한 특성을 보이는 *Segniliparus*속이 새로이 분리되어 명명되었다<sup>1</sup>. 이후 낭포성 섬유증(cystic fibrosis) 환자에서 기회감염으로 확인된 *Segniliparus rugosus*감염에 대한 두 개의 증례보고 외에는<sup>2</sup> 다른 폐질환과 연관된 *Segniliparus*속의 분리는 보고된 적이 없다.

저자들은 전형적인 비결핵성 항산균증과 유사한 방사선학적 특징을 보이는 환자에서, 항산균 도말 검사상 양성 소견을 보이는 mycolic acid 함유 세균인 *Segniliparus rugosus*가 동정된 증례를 경험하여 이에 보고하고자 한다.

## 증 례

이전에 특이 병력이 없던 54세 여자환자가 한달 전 시행한 단순 흉부촬영상 이상 소견으로 2009년 12월 본원

Address for correspondence: Hee Seok Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Center for Lung Cancer, National Cancer Center, 323, Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 410-769, Korea

Phone: 82-31-920-1749, Fax: 82-31-920-1520

E-mail: jekyde@yahoo.co.kr

Received: Aug. 29, 2011

Revised: Sep. 1, 2011

Accepted: Sep. 16, 2011

외래를 방문하였다. 환자는 내원 7개월 전 외부병원에서 기침으로 단순 흉부촬영을 시행하여 좌중폐야에 경화(consolidation) 소견으로(Figure 1A) 폐렴이라 듣고 3일간 항생제치료를 받았고, 이후 기침은 호전되는 추세였으나 내원 2개월 전 소량의 객혈이 있었으며, 내원 1개월 전에 건강검진으로 시행한 단순 흉부촬영상 좌중폐야의 경화 소견이 관찰되어 큰 병원 방문을 권유받고 본원 호흡기내과 외래를 방문하였다.

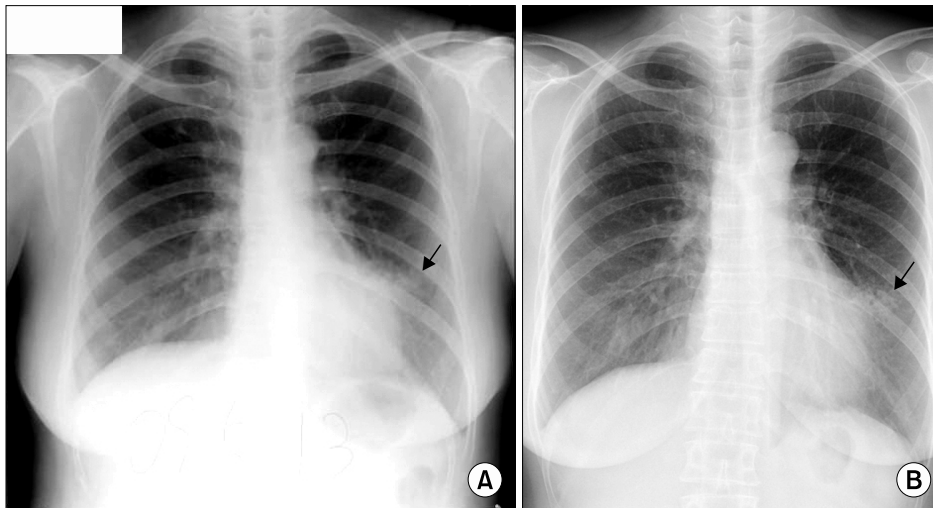
과거력상 결핵이나 홍역을 앓은 적은 없었고, 고혈압, 당뇨 및 다른 심장 질환도 없었으며 아스피린이나 다른 항응고제의 복용력도 없었다. 사회력상 하루 1~2개피씩

5년간 흡연하다가 30년 전 금연하였다. 가족력상 결핵이나 폐암 등의 질환은 없었다.

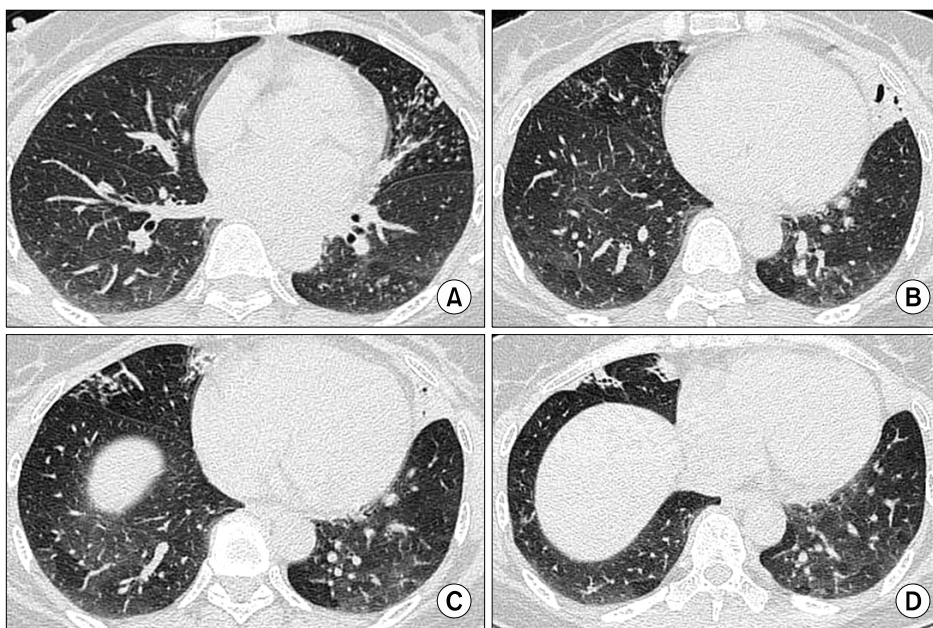
전신 문진상 소량의 기침과 가래, 흉부불편감이 있었고, 발열이나 오한, 체중감소는 없었다. 내원 2개월 전 한번의 소량객혈 이후로는 객혈 소견도 없었다.

신체 검진상 호흡음은 정상이었으며, 경부 임파선 종대는 없었다.

검사실 소견 상 말초혈액 검사에서 백혈구 수 6,680개/ $\mu$ L, 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 수 256,000개/ $\mu$ L였다. 혈청화학 검사에서 총빌리루빈이 0.6 mg/dL, 총단백질 7.1 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, 알칼리인산분해효소 46 IU/L, AST



**Figure 1.** Chest X-ray images. (A) Chest X-ray taken 7 months before the first OPD visit showed parenchymal infiltration in the left middle lung field. (B) Chest X-ray taken during the first visit showed persistent parenchymal infiltration in left middle lung field. OPD: outpatient department.



**Figure 2.** Chest HRCT images taken during the first visit revealed small nodules and branching centrilobular opacities in the left lingular segment (A), RML (B, C) and consolidation containing air bronchogram in the left lingular segment (B, C) and RML (D). HRCT: high resolution computed tomography; RML: right middle lobe.

18 U/L, ALT 18 U/L였으며 C-reactive protein은 0.01 mg/dL 미만이었다. 종양표지자 검사상 CEA 1.3 ng/mL로 정상이었다.

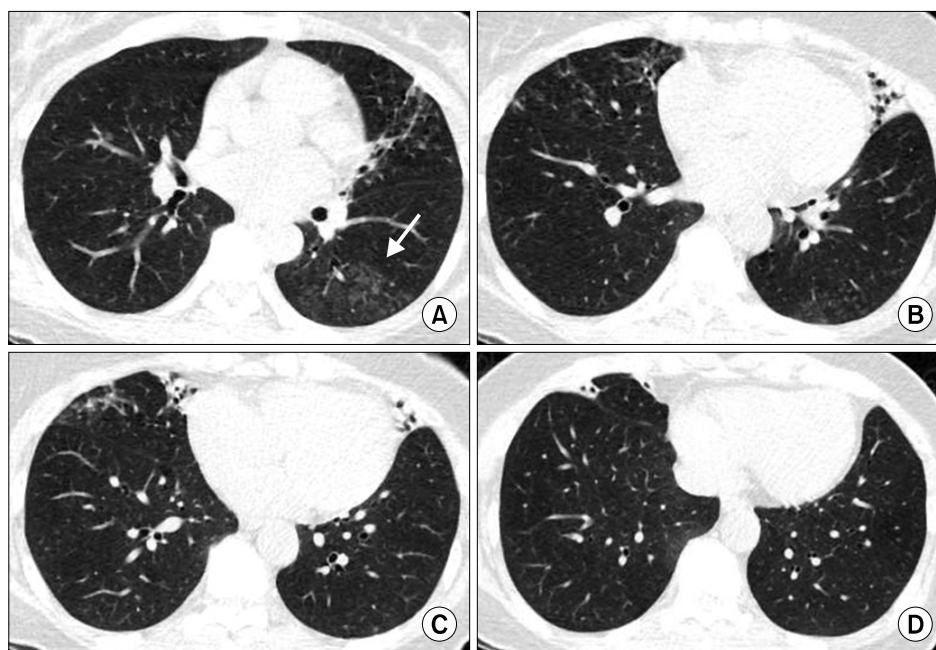
본원에서 시행한 흉부 단층촬영에서 좌중폐야에는 경화가 지속되는 소견이었고(Figure 1B), 흉부 고해상도 전산화 단층촬영상에서는 설상엽(lingular segment)과 우중엽(Right middle lobe, RML)에 소결절과 분지형 중심소엽성 음영(branching centrilobular opacity, tree-in-bud) 및 기관지확장증과 동반된 경화 소견이 관찰되어 비결핵성 항산균증의 방사선학적 소견에 합당한 소견이었다(Figure 2).

내원 당일 시행한 항산균 도말 검사는 2쌍 모두 음성 소견이었으며 결핵균 중합효소 연쇄반응 검사(*Mycobacterium tuberculosis* polymerase chain reaction, TB PCR) 소견 역시 음성이었다. 내원 후 10일째 객혈의 원인 파악과 결핵의 배제를 위해 기관지내시경 검사를 시행하였고, 기관지 내에는 출혈의 원인이 될만한 병변은 관찰되지 않았으며, 설상엽에서 기관지 폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)을 시행하여 얻은 검체에서 항산균 도말 검사상 2+였고 TB PCR은 음성으로 보고되었다. 이에 비결핵성 항산균증의 가능성이 높다고 생각하여 항산균 배양 검사결과는 2개월 뒤 외래에서 추적관찰하기로 하였다. 이후 진행된 항산균 배양 검사상 고체배지에서 6주째 집락이 확인되었고, 이 집락에 대해 다시 시행한 항산균 도

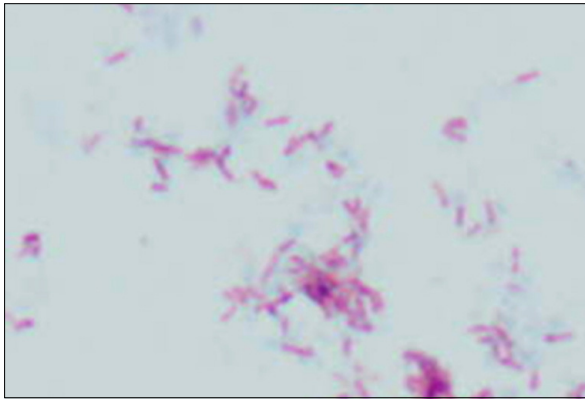
말 검사는 양성, TB PCR은 음성으로 확인되어 비결핵성 항산균으로 최종 보고되었으며, 기관지 폐포 세척술 후 2개월째 외래에서 이를 확인하고 이 비결핵성 항산균에 대해 동정 검사를 의뢰하였으나, 이미 균주가 죽어서 추가적 검사가 불가능하여 균종을 확인할 수는 없었다.

이후 환자는 특이 소견 없이 외래 추적관찰 하였으며, 2010년 12월, 첫 내원 후 1년째 시행한 저선량 전산화 단층촬영상 우중엽과 설상엽에 관찰되던 소결절과 분지형 중심소엽성 음영 및 기관지확장증과 동반된 경화 소견은 큰 변화가 없었으나(Figure 3B~D), 좌하엽에는 과거에 관찰되지 않던 분지형 중심소엽성 음영이 새로이 관찰되었다(Figure 3A). 환자는 약간의 가래와 운동 시 호흡곤란 증상 외에는 다른 증상은 없었으며, 전산화 단층촬영 당일에 시행한 검사상 CRP <0.01, 호산구는 0.4%였다.

이에 다시 유도 객담(induced sputum)을 채취하여 두 개의 항산균 도말/배양 검사와 하나의 TB PCR를 진행하였다. 두 개의 유도 객담 검체에 대한 항산균 도말 검사는 각각 3+와 1+가 나왔고(Figure 4), TB PCR은 역시 음성이었다. 역시 비결핵성 항산균증의 악화로 판단하여 외래에서 추적관찰하기로 하였으며, 이후 진행된 두 개의 유도 객담 검체에 대한 각각의 항산균 배양 검사에서, 6주째에 액체배지와 고체배지 모두에서 집락이 발견되었고, 1년 전과 마찬가지로 두 검체에서 배양된 각각의 집락에 대한 항산균 도말 검사는 양성, TB PCR은 음성으로 역시



**Figure 3.** Chest CT images taken 12 months after the first visit showed new branching centrilobular opacities in the left lower lobe (A, arrow) and persistent bronchiolitis and bronchiectatic features in the left lingular segment (B, C), RML (C, D). CT: computed tomography; RML: right middle lobe.



**Figure 4.** AFB stains (Ziehl-Neelsen stains) of induced sputum specimens ( $\times 1,000$ ). AFB stains showed numerous acid fast bacilli, *Segniliparus rugosus*, which were later confirmed by 16S rRNA sequencing.

두 검체의 배양 결과는 모두 비결핵성 항산균으로 최종보고 되었다. 하지만 1년 전과는 달리, 본원에서는 2010년부터 항산균 배양 검사상 과거 동정이 되지 않은 비결핵성 항산균이 배양되는 경우 바로 이어서 동정검사를 실시하도록 하였다. 이에 우선 유도 객담 검체 하나의 균주에 대해 비결핵성 항산균 동정 키트(GenoType<sup>®</sup> Mycobacterium CM/AS; Hain Lifescience, Hain Lifescience, Nehren, Germany)를 이용하여 즉시 동정 검사를 진행하였으나 특정 비결핵성 항산균이 동정되지 않아, 16S rRNA 염기서열결정법(sequencing) 검사를 추가로 시행하였으며 그 결과 새로운 mycolic acid 함유 세균 중 하나인 *Segniliparus rugosus*로 동정되었다. 이어서 다른 유도 객담 검체 하나에 대해서도 같은 검사를 반복하였고, 역시 *Segniliparus rugosus*로 동정되었다. 이후 RGM에 준해 10가지 약제에 대해 약제감수성 검사를 시행하였고, imipenem (MIC  $4 \mu\text{g/mL}$ )에는 감수성을 보였고 amikacin, sulfamethoxazole, cefoxitin, doxycycline, tobramycin, rifampin 등에는 내성을 보였다.

환자 이후에 별 증상의 악화 소견은 없어 치료는 고려하지 않았고, 외래에서 추적관찰하기로 하였다.

## 고 찰

*Segniliparus*속은 최근에 밝혀진 항산균 도말 양성인 mycolic acid 함유 세균 중 하나로, 최근 낭포성 섬유증 환자에서의 기회감염이 보고 되었을 뿐, 그 임상적 특성에 대해서는 거의 알려진 바가 없는 균종이다.

1996년 Butler 등<sup>3</sup>은 US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)의 Diagnostic Mycobacteriology Section (DMS)에 의뢰된 mycobacteria로 추정되나 동정이 잘 되지 않은 균주에 대해, 동정을 위한 표준 검사를 진행하던 중 이전에는 보고된 적이 없는 독특한 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC) 양상을 발견하였다. 이 소견을 기존의 표준 참고 크로마토그램(standard reference chromatograms)들과 비교하여 본 결과, 이 균주는 기존의 알려진 균주들과 완전히 다른 것(no common pattern, NCP)으로 이에 이를 DMS series NCP 215로 명명하였다<sup>4</sup>. 이 균주의 16S rRNA 유전자의 염기서열(sequence)을 기존에 알려져 있던 다른 mycolic acid 함유 세균들과 비교하였더니 78~79 base pair의 차이를 보여 이 균주의 독창성(originality)이 입증되었다. 이후 Butler 등<sup>1</sup>은 1994년부터 10여년간 사람으로부터 얻은 임상 검체를 후향적으로 확인하여, 비슷한 HPLC 소견을 보인 총 7개의 검체(가래 검체 3, 기관지세척술 검체 1, 비강검체 1, 미상 2)를 발견하였다. 이 중 검체의 사용이 가능한 4개의 균주로 동정을 시도하였고, 기존의 균주와 다른 유전적, 형태학적, 화학적 분류의 자료를 근거로 2005년에 두 개의 새로운 종 *Segniliparus rotundus*와 *Segniliparus rugosus*로 이루어진 새로운 속 *Segniliparus*을 만들어 발표하였다.

*Segniliparus*종은 호기성의 밝게 염색되는 항산성 막대 기형 세균으로, 특히 *S. rugosus*의 경우 그 집락은 과동형의 매끈한 가장자리를 가지면서 집락 자체는 주름지고 거친 형태를 보이며, 초기 집락은 크림 같은 형태를 띠는 것으로 알려져 있다<sup>1</sup>. *Segniliparus*종은 형태학적으로 몇 가지 면에서는 RGM 또는 *Tsukamurella*종과 유사한 것으로 알려져 있다. 특히 *mycobacterium*을 위한 배양 배지에서 신속한 증식 때문에 nonchromogenic RGM으로 잘 혼동된다<sup>1</sup>. 실제로, 2007년 Butler 등<sup>2</sup>이 보고한 낭포성 섬유증을 가진 세 명의 환자에서 *S. rugosus*가 동정된 증례를 보면 이들 중 2명의 형제 환자에서는 기관지 폐포 세척술 검체의 항산균 배양에서 자란 집락의 동정 검사가 처음에는 *Mycobacterium abscessus*로 보고되었다가, 추후 약제감수성 검사를 시행할 때 다시 동정을 시행하여 *S. rugosus*로 진단되었다. 나머지 한 명도 수년간의 잦은 호흡기 감염증에 대한 치료 중에 확인된 항산균이 *Mycobacterium chelonae*와 *Mycobacterium abscessus*로 보고되었다가 결국 *S. rugosus*로 확인되었다. 본 증례에서도 첫 방문 시 기관지 폐포 세척술 검체와 내원 1년 뒤 시행한

유도 객담 검체의 항산균 배양 결과는 처음에는 비결핵성 항산균으로 보고되었으며, 추후 동정 검사에서 *S. rugosus*가 확인되었다.

*Segniliparus*종은 그 존재하는 환경이 어디인지, 감염경로가 어떻게 되는지, 임상적 의미는 어떤지에 대해서 아직 잘 알려져 있지 않다. 위에서 언급한 Butler 등<sup>2</sup>의 증례보고에서, 두 명의 형제 환자에서 분리된 *S. rugosus*의 유전적 연관성을 확인하기 위해, 각각의 *S. rugosus*에서 얻은 16가지 세포 내 효소를 multilocus enzyme electrophoresis법을 이용하여 그 유동성을 비교하였는데, 형제에서 나온 균은 유사하지만 다른 전기영동 검사결과를 보였다. 따라서 이들 형제의 결과를 볼 때 인간 대 인간으로의 전파보다는, 오히려 주위 환경으로부터의 감염이 더 가능성이 높다고 할 수 있다.

*Segniliparus*감염증이 의심되는 경우 적절한 치료방법에 대해 정립된 것은 없다. *Segniliparus*종의 RGM과의 유사성 때문에, *Segniliparus*종에 대한 약제감수성 검사는 RGM의 약제감수성 검사방법이 사용되어 왔다<sup>5</sup>. *S. rugosus*는 amoxicillin clavulanic acid, ceftriaxone, ciprofloxacin, clarithromycin, cefoxitin, linezolid, mynocylin, moxifloxacin, rifampin, streptomycin에 일반적으로 중등도 감수성 혹은 내성을 보이며, *Seniliparus*종 두 가지 모두 amikacin, ethambutol, tobramycin에는 일반적으로 내성을 보이고 imipenem, rifabutin, sulfamethoxazole, trimethoprim-sulfamethoxazole에는 일반적으로 감수성을 보인다고 보고되었다<sup>2</sup>. 본 증례에서 동정된 균의 경우 일반적으로 감수성을 보인다고 보고되었던 sulfamethoxazole에 내성을 보여 지역마다 약제감수성의 차이가 있을 수 있음을 알 수 있다. 이러한 약제감수성 결과에 따른 항생제치료의 효과에 대해서는, 낭포성 섬유증 환자들에서 발생한 *S. rugosus*의 기회감염증에 대한 증례보고 밖에는 알려진 것이 없는데, Butler 등<sup>2</sup>의 보고에서는 항생제 사용 후 3명의 환자 모두에서 증상 및 폐기능, 방사선학적 소견에 호전이 있었다고 하였고, Hansen 등<sup>6</sup>이 보고한 한 명의 환자에서는 증상의 호전은 있으나 균의 완벽한 제거는 불가능하였다고 하였다. 따라서 *Seniliparus*감염증에 대해 RGM에 준한 약제감수성 검사를 시행하여 그 결과를 바탕으로 항생제치료를 하는 것이 정말로 효과적 인지 대해서는 아직 결론을 내리기는 어려우며, 앞으로 *Seniliparus*감염증의 치료를 정립하기 위해서는 더 많은 경험과 자료가 쌓여야 할 것으로 생각된다.

본 증례는 흉부 방사선촬영상 이상 소견으로 방문한 환

자에서, 흉부 전산화 단층촬영을 시행하여 비결핵성 항산균증에 합당한 소견이 관찰되고 기관지 폐포 세척술 검체의 항산균 배양 검사에서 항산균 도말 양성, TB PCR 음성인 집락이 확인되어 비결핵성 항산균으로 생각하고 추적 관찰하던 중, 내원 1년 후 다시 시행한 CT상 염증이 악화된 소견 때문에 시행한 유도 객담 검체에서 *S. rugosus*가 동정된 경우이다. 저자들이 아는 한, 낭포성 섬유증 외에 다른 폐질환에서 *S. rugosus*가 동정된 것을 보고하는 것은 본 증례가 국내외를 포함하여 처음이다. 물론 본 증례에서 *S. rugosus*가 비결핵성 항산균증과 비슷한 방사선학적 소견을 보이는 폐질환을 일으킨 것인지, 아니면 기관지확장증이 있는 부위에 집락균(colonizer)으로 존재하는지는 구별할 수 없지만, 방사선학적 소견이 비결핵성 항산균증과 유사한 점, 첫 방문 시 기관지 폐포 세척술 검체의 항산균 배양 검사상 항산균 도말 양성, TB PCR 음성인 집락이 확인되었고, 내원 1년 뒤 유도 객담 검체의 항산균 배양 검사상 마찬가지로 항산균 도말 양성, TB PCR 음성인 집락이 확인되었다가 최종적으로는 *S. rugosus*로 동정이 된 점, 또 환자가 객혈, 기침 등의 호흡기 증상이 있었던 점 등을 고려하면, 단순한 colonizer보다는 *Segniliparus*감염증일 가능성이 높다고 생각된다.

결론적으로 과거에는 가래나 기관지 폐포 세척술 검체, 또는 조직 검사 검체에서 항산균 도말 검사상 양성으로 나오는 경우 결핵균과 비결핵성 항산균을 주로 감별하였으나, 앞으로는 항산균 도말 검사상 양성인 균에 대해서는 이들 *mycobacterium*종에 추가로 *Segniliparus*종일 가능성을 고려하여야 한다. 특히 항산균 배양 검사상 비결핵성 항산균이 의심되나 이의 동정 검사상 균종이 정확히 구분되지 않는 경우, *Seniliparus*종의 가능성을 꼭 고려하여야 하며, 이의 감별을 위해 16S rRNA 염기서열결정법을 시행해야 한다.

## 참 고 문 헌

1. Butler WR, Floyd MM, Brown JM, Toney SR, Daneshvar MI, Cooksey RC, et al. Novel mycolic acid-containing bacteria in the family Segniliparaceae fam. nov., including the genus Segniliparus gen. nov., with descriptions of Segniliparus rotundus sp. nov. and Segniliparus rugosus sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2005;55: 1615-24.
2. Butler WR, Sheils CA, Brown-Elliott BA, Charles N, Colin AA, Gant MJ, et al. First isolations of Segniliparus

- rugosus from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2007;45:3449-52.
3. Butler WR, Floyd MM, Silcox V, Cage G, Desmond E, Duffey PS, et al. Standardized method for HPLC identification of Mycobacteria. Atlanta, GA: CDC, US Department of Health and Human Services; 1996.
  4. Floyd MM, Gross WM, Bonato DA, Silcox VA, Smithwick RW, Metchock B, et al. *Mycobacterium kubicae* sp. nov., a slowly growing, scotochromogenic Mycobacterium. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;50: 1811-6.
  5. 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 non-tuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
  6. Hansen T, Van-Kerckhof J, Jelfs P, Wainwright C, Ryan P, Coulter C. *Segniliparus rugosus* infection, Australia. *Emerg Infect Dis* 2009;15:611-3.
-