

폐렴을 의심하여 Levofloxacin과 Amikacin을 사용 후 일시적 호전을 보여 진단이 늦어진 폐결핵 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 폐 연구소

이희석, 강영애, 오진영, 이재호, 유철규
이춘택, 김영환, 한성구, 심영수, 임재준

=Abstract=

A Case of Pulmonary Tuberculosis with Delayed Diagnosis Due to the Temporary Clinical Improvement After Use of Levofloxacin and Amikacin Under the Impression of Community Acquired Pneumonia

Hee Seok Lee, M.D., Young Ae Kang, M.D., Jin Young Oh, M.D.,
Jae Ho Lee, M.D., Chul Gyu Yoo, M.D., Choon-Taek Lee, M.D.,
Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D.,
Young-Soo Shim, M.D., Jae-Joon Yim, M.D.*

*Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,
and Lung Institute, Seoul National University College of Medicine*

Fluoroquinolone is one of the first-line antibiotics recommended for treating community-acquired pneumonia. However, using fluoroquinolones for presumptive community-acquired pneumonia can delay the diagnosis and the treatment of pulmonary tuberculosis because of its strong activity against mycobacteria. Here, we report a case of a 54-year-old female taking immunosuppressants after a renal transplant whose diagnosis of pulmonary tuberculosis was delayed as a result of the use of levofloxacin and amikacin under the original impression of community-acquired pneumonia. This case suggests that clinicians should consider the possibility of pulmonary tuberculosis in the case of a partial response of the pneumonia to fluoroquinolones and/or aminoglycosides. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 55:395-401)

Key words : Levofloxacin, Amikacin, Pulmonary tuberculosis, Pneumonia, Delayed diagnosis.

Address for correspondence:

Jae-Joon Yim, M.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, and
Lung Institute, Seoul National University College of Medicine

28 Yongon-Dong, Chongno-Gu, Seoul, 110-744, South Korea

Phone : 82-2-760-2059 Fax : 82-2-762-9662 E-mail : yimjj@snu.ac.kr

서론

최근 levofloxacin 등의 fluoroquinolone 제제들이 성인에서 발생한 지역사회 획득성 폐렴에 대한 1차 선택 약제로 권장되면서 그 사용이 급증하고 있다. 그러나 병원을 찾은 결핵 환자를 지역사회 획득성 폐렴으로 의심하여 fluoroquinolone을 투여할 경우 fluoroquinolone의 항결핵균 효과에 의해

일시적 호전을 보여 결핵의 진단 및 치료가 늦어질 가능성은 상존한다. 이에 저자들은 신장 이식술 후 면역억제제를 복용 중이던 환자에서 지역사회 획득성 폐렴을 의심하여 levofloxacin과 amikacin을 사용 후 증상 및 방사선학적인 호전을 보여 치료를 종결하였지만, 다시 증상이 악화되어 재입원하여 결핵으로 진단하고 치료한 증례를 보고한다.

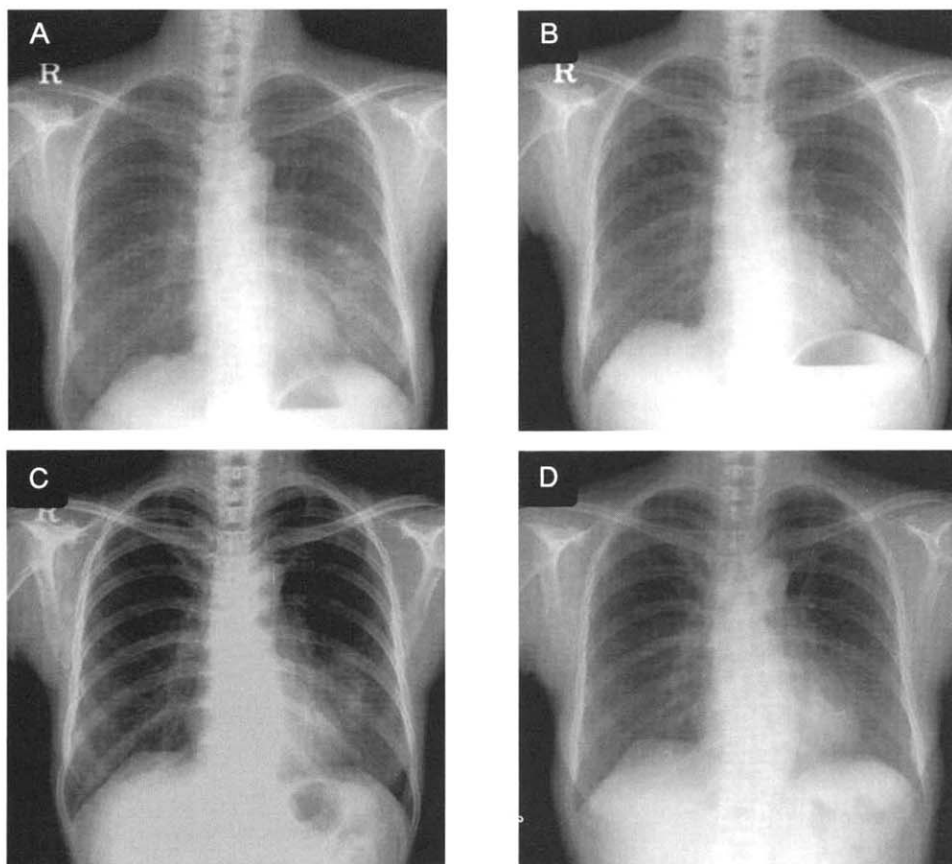


Fig. 1. A. Chest radiograph on the 9th hospital day of the first admission showed a consolidation in the left middle lung field
 B. The lesion in the left middle lung field improved with a 14-day course of levofloxacin and amikacin
 C. Chest radiograph taken 3months after the first discharge revealed a persistent lesion in the left middle lung field.
 D. The consolidation almost disappeared after 2 months of antituberculous treatment.

증 례

54세 여자 환자가 3주전부터의 기침과 발열을 주소로 내원하였다. 환자는 다낭성 신질환으로 인한 말기 신부전으로 2003년 6월 신장이식술을 시행 받았다. 이후 prednisolone 10mg qd, tacrolimus 3mg-2mg bid, mycophenolate 500mg bid를 복용 하던 중 기침과 발열이 발생하여 인근 의원에서 치료하였으나 호전되지 않고 3주간 증상이 계속되어 서울대학교병원에 입원하였다.

입원 당시 환자는 발열, 오한, 기침을 호소하였고 객담은 없었다. 환자는 결핵을 앓은 적이 없었고 가족 중에도 결핵을 앓은 사람이 없었다. 혈압은 110/70mmHg이었고 맥박수는 분당 90회, 호흡수는 분당 20회이며 체온은 37.0℃이었다. 신체검진 상 좌측 중폐야에서 수포음이 청진되었다. 검사 소견은 Table 1과 같았고 단순 흉부 방사선촬영에서 좌측 중폐야에 경화 소견이 있어 지역사회 획득성 폐렴을 의심하고 cefotaxime 1.0gram tid과 azithromycin 500mg qd를 사용하였다. 이후 입원 당일 밤부터는 38.0℃ 이상의 발열이 발생하였다가 항생제 사용 3일째부터 발열이 감소하여 그 이후로 발열이 없었고 기침도 감소하는 추세였다. 객담 일반 미생물과 항산균 도말 및 배양 검사는 환자가 객담을 배출하지 못하여 시행하지 못했다. 그러나 항생제 사용 8일째에 다시 발열을 보이고 단순 흉부 방사선촬영 상 좌측 중폐야의 경화가 더 진행하여 보여(Fig. 1-A) 세균성 폐렴이 불완전하게 치료된 것으로 판단하여 입원 9일째부터 levo-floxacin 500mg qd과 amikacin 250mg tid로 바꾸어 치료하였다. 이후 환자는 증상 및 단순 흉부 방사선촬영 소견 상 호전되는 소견을 보여(Fig. 1-B) levofloxacin과 amikacin를 2주간 투여 후 퇴원하였다.

이후 환자는 별다른 불편 없이 지내던 중 퇴원 2개월이 지나서부터 다시 기침과 흉부 불편감이

Table 1. Initial laboratory data on the first and second admission

| | 1 st admission | 2 nd admission |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| WBC (/mm ³) | 5860 | 4680 |
| Hemoglobin (g/dL) | 12.0 | 13.3 |
| Hematocrit (%) | 35.5 | 40.1 |
| Platelet (/mm ³) | 151,000 | 123,000 |
| ESR (mm/hr) | 23 | not done |
| BUN/Creatinine (mg/dL) | 7/ 0.7 | 12/ 0.7 |
| CRP (mg/dL) | 2.9 | 0.2 |
| Mycoplasma antibody | negative | not done |
| CMV/EBV/HSV IgM | negative | not done |
| Blood culture | negative | not done |
| Sputum specimen | | |
| OB culture | not done | throat normal flora |
| AFB smear | not done | negative |
| AFB culture | not done | <i>M. tuberculosis</i> |
| TB PCR | not done | negative |
| Bronchial washing specimen | | |
| AFB smear | not done | negative |
| AFB culture | not done | <i>M. tuberculosis</i> |
| TB PCR | not done | positive |

발생하여 점차 심해져서 퇴원 3개월째에 다시 입원하였다. 재입원 당시 환자는 기침과 약간의 객담이 있다고 했고 흉부 불편감을 호소하였다. 혈압은 130/90mmHg이었고 맥박수는 분당 75회, 호흡수는 분당 18회이며 체온은 36.0℃이었다. 신체검진상 좌측 중폐야에서 수포음이 청진되었다. 검사소견은 Table 1과 같았고 단순 흉부 방사선촬영 상 좌측 중폐야에 경화 소견이 더 진행하여(Fig. 1-C) 폐결핵의 가능성을 염두에 두고 객담 항산균 도말 검사 및 결핵균 중합효소 연쇄반응(PCR)을 시행하였으나 모두 음성이었다. 이후 기관지내시경 및 기관지 세척술을 시행하였고 기관지 세척액 항산균 도말검사는 음성이었으나 결핵균 PCR은 양성이었다. 이후 isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide를 사용한 뒤 증상이 호전되어 2주 후 퇴원하였고, 퇴원 1개월 후에 객담 및 기관지 세척액 항산균 배양 검사에서 결핵균이 확인되어 폐결핵으로 확진하였다. 이후 외래에서 항결핵제 복용하던 환자의 증상 및 단순 흉부 방사선촬영 소견은 모두 호전되었다.(Fig. 1-D)

고 찰

지금까지의 알려진 결핵의 진단이나 치료의 지연에 관한 연구에 의하면 환자의 처음 증상에서부터 결핵을 진단하고 치료할 때까지 걸리는 기간은 49~57일인 것으로 알려졌다¹². 이중 환자가 의료기관을 찾은 후에 생기는 진단 및 치료 지연의 원인으로는 처음부터 단순 흉부 방사선촬영을 하지 않았거나 또는 단순 흉부 방사선촬영 소견이 비전형적인 경우, 항산균 도말 검사가 음성인 경우, 환자가 호흡기 증상이 없거나 고령인 경우 등이 알려져 있다^{1,3,4}. 이러한 결핵의 진단이나 치료의 지연은 해당 환자의 이환율 및 사망률을 증가시키고 또한 환자 주위 사람이나 의료인에게의 결핵의 이차적 전파가 지속되는 문제를 일으킬 수 있으므로⁵⁻⁸ 결핵의 통제를 위해서는

이러한 지연을 일으키는 원인에 대한 이해가 중요하다.

최근 광범위한 항균 효과를 가진 항생제가 새로이 개발되면서 역시 결핵균에 대해서도 항균 효과를 가지고 있음이 입증되었거나 또는 실험되고 있는 약제들이 많다. 그 중 80년대 이후로 임상에 사용되어온 fluoroquinolone 제제는 여러 호흡기 감염 원인균에 대한 뛰어난 항균 효과로 인해 최근 지역사회 획득성 폐렴에서 1차 선택 약제로 권장되어 그 사용이 급증하고 있으며, 또 한편으로 이미 우수한 항결핵 효과가 인정되어 다제 내성 결핵의 치료 및 1차 약제에 대해 심각한 부작용이 있는 환자의 치료에 사용되고 있으며 1차 약제로서의 사용 가능성도 계속 연구되고 있다⁹. 하지만 결핵을 지역사회 획득성 폐렴과 감별하는 것이 늘 쉬운 것은 아니어서, Mathur 등에 의하면 폐결핵으로 증명된 85명 중 입원 당시부터 결핵을 의심했던 환자는 42% 뿐이었고 폐렴으로 의심했던 환자도 21%이라 하였고³, Counsell 등의 연구에서도 31명 중 58%에서만 처음에 결핵을 의심한 것으로 나타났다⁶. 더구나 우리나라의 경우 1995년도의 전국 결핵실태 조사에 의하면 단순 흉부 방사선촬영 소견상 활동성 결핵의 유병률은 1.0%로 항결핵제의 도입 이후 계속 감소하는 추세라고는 하나 아직도 전국적으로 약 20만 명 이상의 활동성 결핵 환자가 있을 것으로 추정되고 있어, 병원을 방문한 결핵 환자에게 폐렴을 의심하여 fluoroquinolone 제제를 투여하는 경우가 발생할 수 있으며 이 경우 fluoroquinolone 제제의 항결핵 효과에 의해 증상 또는 방사선학적 소견이 호전을 보이거나 항산균 도말 및 배양검사에서도 균 확인이 늦어지게 되어¹⁰ 진단 및 치료의 지연에 중요한 원인이 될 수 있다.

2000년에 KiaNoury 등은 폐렴을 의심하여 levofloxacin을 경험적으로 사용한 환자에서 호전이 없고 오히려 새로운 공동이 형성되어, 기관지폐

포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)을 시행하여 얻은 세척액에 대한 항산균 도말 검사는 음성이었으나 8주 후에 배양검사에서 결핵균이 동정된 증례를 보고하였다¹¹. 이 보고에서 상기 저자들은 새로 생긴 공동이 있는데도 2회의 기관지내시경에서 얻은 기관지폐포 세척액에 대한 항산균 도말 검사가 음성인 이유가 levofloxacin의 항결핵 효과에 의해 결핵균이 감소하였기 때문이라고 추정하였다. 본 증례에서도 재입원 시 시행한 객담 및 기관지 세척액에 대한 항산균 도말 검사는 모두 음성이었으며 이 원인도 levofloxacin과 amikacin의 사용에 의한 것으로 생각할 수 있다. 2002년에 Dooley 등은 결핵균이 동정된 폐결핵 환자 중에서 처음에 지역사회 획득성 폐렴을 의심하여 fluoroquinolone 제제를 사용한 16명과 이를 사용하지 않은 17명에 대한 후향적 분석을 통해 병원에 방문한 날부터 항결핵제 사용까지의 기간을 조사하였는데 fluoroquinolone 제제를 사용한 군은 21일이었고 fluoroquinolone 제제를 사용하지 않은 군은 5일로 유의한 차이를 보인다고 보고하였다¹². 본 증례에서도 지역사회 획득성 폐렴을 의심하여 levofloxacin을 투여하고 환자가 면역억제제를 복용하는 것을 고려하여 amikacin까지 치료에 포함하여 2주간 사용함으로써 환자의 증상 및 방사선학적 소견이 호전되어 퇴원하였다가 항생제 투여 중단 후 2개월이 지나서야 증상이 재발하여 다시 결핵을 의심하고 검사를 진행하여 결핵으로 진단되어 치료하기까지 처음 증상 발현일부서는 5개월, 처음 입원일로부터는 4개월 이상이 소요되었다. 이처럼 환자의 진단과 치료가 늦어진 것은 levofloxacin과 amikacin의 뛰어난 항결핵 효과에 의한 것으로 설명될 수 있을 것이다. aminoglycoside 제제 역시 1940년대에 streptomycin이 처음 결핵 치료에 사용된 이후로 계속 결핵의 치료에 사용되어 왔으며, 그 중에서도 amikacin의 항결핵 효과가 가

장 활성도가 높은 것으로 알려져 있다¹³.

이렇게 항결핵 효과가 있는 항생제를 결핵치료가 아닌 다른 세균 감염을 의심하여 경험적으로 사용하는 경우 결핵의 진단과 치료가 늦어짐에 따라, 환자의 이환율 및 사망률의 증가와 결핵의 이차적 전파 외에도, 또 하나 중요한 문제로 결핵 치료의 표준인 다제 요법이 아닌 단독 요법 또는 다른 부적절한 방법으로 항생제가 투여됨으로써 이에 따른 결핵균의 내성 균주의 발생이 문제가 될 수 있을 것이다^{10,14,15}. fluoroquinolone 제제의 경우 단독 요법이 결핵의 치료에 부적절하다는 것이 알려져 있었고¹⁰, 다제 내성 결핵 치료 중 fluoroquinolone 제제를 사용하다가 획득 내성이 생긴 16명에 대한 보고에서 환자들의 치료일 수는 64일(범위 23~271일)이었고 이들의 대부분에서 치료 중에 fluoroquinolone 제제가 단독으로 사용된 적이 있다고 하였다¹⁵. 또한 13일 정도의 levofloxacin의 치료만으로도 내성이 생겼다고 하는 보고도 있어⁹ 지역사회 획득성 폐렴을 의심하여 사용하는 fluoroquinolone 제제의 단기간의 투여만으로도 내성이 생길 가능성이 있으며, 단독 요법인 경우 내성이 생길 수 있는 가능성이 더욱 높다.

따라서 fluoroquinolone과 aminoglycoside 제제 같은 항결핵 효과가 있는 항생제를 결핵이 완전히 배제되지 못하는 상황에서 지역사회 획득성 폐렴을 의심하여 사용하려 할 때 사용 여부 자체에 대한 주의 깊은 고려가 필요하며, 꼭 사용하여야 할 경우 객담 항산균 도말 및 배양 검사 등의 결핵에 대한 진단적 검사를 먼저 시행한 후 사용하여야 할 것이다.

결론적으로 저자들은 신장 이식 후 면역억제제를 사용하고 있는 환자에서 지역사회 획득성 폐렴을 의심하여 levofloxacin과 amikacin을 투여한 뒤 일시적 호전을 보여 폐결핵의 4개월 가량 진단이 지연되었던 증례를 경험하였다.

요 약

말기 신부전으로 3개월 전에 신장 이식술을 시행 받고 면역억제제를 복용 중이던 54세 여자 환자가 기침과 발열을 주소로 내원하였다. 지역사회 획득성 폐렴을 의심하여 levofloxacin과 amikacin을 투여한 후 환자의 증상과 방사선학적 소견이 호전되어 퇴원하였고 이후 2개월이 지나 다시 증상이 재발하여 재입원하였다. 객담 항산균 도말검사 및 결핵균 PCR이 음성이었으나 기관지 세척액에 대한 결핵균 PCR이 양성으로 나와 결핵을 진단한 후 항결핵제 치료를 시작하였고 이후 객담 및 기관지 세척액에 대한 항산균 배양 검사 상 모두에서 결핵균이 자랐고 치료 후 환자의 증상과 방사선학적 소견을 모두 호전시킬 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Sherman LF, Fujiwara PI, Cook SV, Bazerman LB, Frieden TR. Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:1088-95.
2. Rodger A, Jaffar S, Paynter S, Hayward A, Carless J, Maguire H. Delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, London, 1998-2000: analysis of surveillance data. *Brmj* 2003; 326:909-10.
3. Mathur P, Sacks L, Auten G, Sall R, Levy C, Gordin F. Delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in city hospitals. *Arch Intern Med* 1994;154:306-10.
4. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. Delays in the suspicion and treatment of tuberculosis among hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1999;130:404-11.
5. Chin DP, Crane CM, Diul MY, Sun SJ, Agraz R, Taylor S, et al. Spread of Mycobacterium tuberculosis in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. *Jama* 2000;283:2968-74.
6. Counsell SR, Tan JS, Dittus RS. Unsuspected pulmonary tuberculosis in a community teaching hospital. *Arch Intern Med* 1989;149:1274-8.
7. Pablos-Mendez A, Sterling TR, Frieden TR. The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *Jama* 1996;276: 1223-8.
8. Zahar JR, Azoulay E, Klement E, De Lassence A, Lucet JC, Regnier B, et al. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2001;27:513-20.
9. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* 2003;3:432-42.
10. Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, Amano H. Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:352-6.
11. KiaNoury D, Timpone J, Yeager H, Jr. Can administration of a fluoroquinolone delay diagnosis of pulmonary tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:1092.
12. Dooley KE, Golub J, Goes FS, Merz WG, Sterling TR. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of

- tuberculosis. Clin Infect Dis 2002;34:1607-12.
13. Lounis N, Ji B, Truffot-Pernot C, Grosset J. Which aminoglycoside or fluoroquinolone is more active against *Mycobacterium tuberculosis* in mice? Antimicrob Agents Chemother 1997;41:607-10.
14. Cambau E, Sougakoff W, Besson M, Truffot-Pernot C, Grosset J, Jarlier V. Selection of a *gyrA* mutant of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to fluoroquinolones during treatment with ofloxacin. J Infect Dis 1994; 170:479-83.
15. Sullivan EA, Kreiswirth BN, Palumbo L, Kapur V, Musser JM, Ebrahimzadeh A, et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant tuberculosis in New York City. Lancet 1995;345: 1148-50.
-