

H1N1 Influenza 폐렴 환자에서 발생한 *Mycobacterium abscessus* 감염 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과학교실

정경원, 유 훈, 이태훈, 권오성, 최석원, 강세훈, 심태선, 김동순, 송진우

A Case of *Mycobacterium abscessus* Lung Disease in a Patient with H1N1 Influenza Pneumonia

Kyoungwon Jung, M.D., Hoon Yu, M.D., Taehoon Lee, M.D., O Sung Kwon, M.D., Suk Won Choi, M.D., Se Hun Kang, M.D., Tae Sun Shim, M.D., Dong Soon Kim, M.D., Jin Woo Song, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Novel influenza A (H1N1) virus is a common pathogen of febrile respiratory infection recently. Here, we report the case of a 63-year-old male patient who presented with 3 days' ongoing cough and fever. He was diagnosed with novel influenza A (H1N1) pneumonia by real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (rRT-PCR). During treatment for novel influenza A (H1N1), his symptoms and radiologic findings improved initially, but multiple lung nodules developed subsequently and found on chest x-ray (on the 5th hospital day). *Mycobacterium abscessus* was isolated repeatedly from sputum and bronchoalveolar lavage fluid. To our knowledge, this is the first reported case of *Mycobacterium abscessus* lung disease in a patient with H1N1 influenza pneumonia.

Key Words: Influenza A Virus, H1N1 Subtype; *Mycobacterium abscessus*; Mycobacteria, Atypical

서 론

2009년 4월 24일, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)가 공식적으로 사람에서의 신종인플루엔자 A (H1N1) 유행을 발표한 이후, 신종인플루엔자 A (H1N1)는 멕시코, 미국에서 시작되어 전세계로 확산되었다¹. WHO에서 발표한 자료에 의하면, 2010년 1월 15일을 기준으로, 208개 이상의 국가에서 신종인플루엔자 A (H1N1)가 발생하였고, 이로 인하여 적어도 13,554명의 사망자가 발생하였다². 신종인플루엔자 A (H1N1)의 폐합병증은 바이러스 폐렴 및 이차 세균성 폐렴, 드문 균에 의한 중복감염, 기저 만성 폐질환의 급성 악화 등으로 다양하게 나타난다³.

본 저자들은 신종인플루엔자 A (H1N1)에 의한 폐렴 환자에서 *Mycobacterium abscessus*에 의한 폐중복감염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박○○, 남자, 63세

주 소: 내원 3일 전부터 악화된 기침

현병력: 상기 환자는 내원 2주 전 기침, 가래가 발생하였고, 내원 3일 전 기침이 심해지고, 식욕부진, 전신 무력감 및 활동 시 호흡곤란(MRC 2)이 발생하여 인근 병원에 내원하여 3일간 투약하였으나 호전 보이지 않았으며, 내원 당일 발열이 동반되어 본원에 내원하였다.

과거력: 7년 전 고혈압 및 당뇨를 진단 받은 후 항고혈압약제 및 경구 혈당강하제를 복용해왔고, 6년 전 불안정성 협심증 및 만성폐쇄성폐질환으로 진단 받은 후 협심증에 대한 약물치료 및 만성폐쇄성폐질환에 대한 흡입제를 사용해 왔으며 감염 및 결핵력은 없었다.

Address for correspondence: Jin Woo Song, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3993, Fax: 82-2-3010-6968

E-mail: jwsong@amc.seoul.kr

Received: May 11, 2010

Accepted: May 19, 2010

가족력: 특이 소견 없었다.

사회력: 30갑년의 흡연력이 있었고, 15년 전부터 금연하였다.

진찰 소견: 내원 시 혈압 90/54 mm Hg, 맥박 122회/분, 호흡수 26회/분, 체온 39.0°C이었고 의식은 명료하였다. 두경부 진찰상 경부 임파절은 촉진되지 않았고 흉부청진상 양 폐야의 천명음과 함께 우폐하부에서 흡기성 수포음이 들렸다. 심박동수는 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았으며 기타 부위의 진찰에서 특이 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 입원 당시 말초혈액검사상 백혈구 16,200/mm³ (중성구 78.8%), 혈색소 14.1 g/dL, 혈소판 236,000/mm³이었고 생화학적 검사상 혈액요소질소 24 mg/dL, 크레아티닌 1.2 mg/dL, 나트륨 131 mmol/L, 칼륨 4.3 mmol/L, 총단백 7.5 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 총빌리루빈 1.3 mg/dL, AST 24 IU/L, ALT 17 IU/L, 알칼리포스파타제 48 IU/L, C-반응성 단백 28.9 mg/dL이었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부 방사선 검사상 우폐하부에 침윤성 음영이 관찰되었다(Figure 1).

임상 경과: 지역 사회 폐렴으로 진단하여 경험적 항생제 치료 및 보조적 치료를 시작하였다. 신종인플루엔자 A (H1N1)에 의한 감염을 의심하여 내원 당시 비인두 도말 검체로 신종인플루엔자 A (H1N1)에 대한 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응(real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction, rRT-PCR) 검사를 시행하였고, 양성 결과로 신종인플루엔자 A (H1N1)로 확진하였다. Osel-

tamivir (Tamiflu) 150 mg 하루 2회 및 세균에 의한 동반 감염을 의심하여 경험적 항생제(cefepime, levofloxacin) 투여를 시작하였고, 입원 3일째 기침 및 발열 등의 임상 증상이 호전되었으며, 단순 흉부 방사선 검사상 우폐하부의 침윤성 병변도 호전되었다. 이후 입원 5일째 증상의 악화를 호소하지는 않았으나 단순 흉부 방사선 검사상 양 폐야에 다발성 결절 소견이 나타나, 고해상도 흉부 전산화 단층촬영을 시행하였다(Figure 2). 고해상도 흉부 전산화 단층촬영상 양폐야에 다수의 결절이 관찰되었고, 균동정을 위하여 기관지 내시경 및 폐포세척술을 시행하였다. 입원 2일째 시행한 객담 항산균 도말 검사상 항산균이 'trace (1-2/300F)'로 보고된 점과 고해상도 흉부 전산화 단층촬영상의 소견을 종합하여 폐결핵 의심되어 입원 7일째 항결핵제(Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide) 투여를 시작하였다. 입원 11일째 이전에 시행한 객담 검사에서 결핵균에 대한 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction, RT-PCR)은 음성 소견을 보였고, 객담 배양 검사에서 최종적으로 비결핵항산균으로 확인되어 항결핵약제 투여를 중지하였다. 객담 그람 염색 및 배양 검사와 기관지 폐포세척액에서 시행된 거대세포바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 아데노바이러스 및 폐포자충폐렴에 대한 검사는 음성이었다. 폐렴구균 및 레지오넬라에 대한 소변 항원 검사도 모두 음성이었다. 그러나 기관지폐포세척액 신종인플루엔자 A (H1N1)에 대한 역전사 중합효소 연쇄반응이 양성

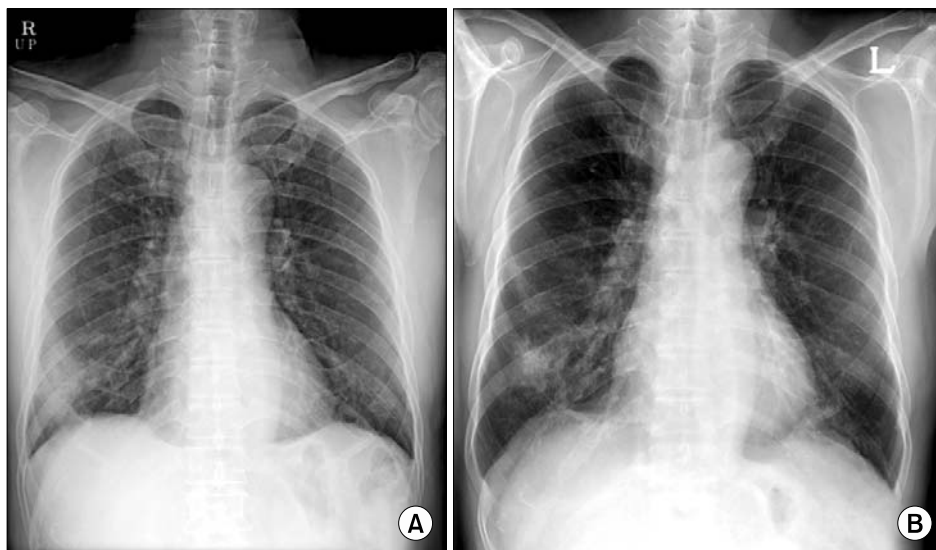


Figure 1. (A) Chest X-ray shows increased infiltration in right lower lung field on admission and (B) decreased infiltration in right lower lung field after 2 days.

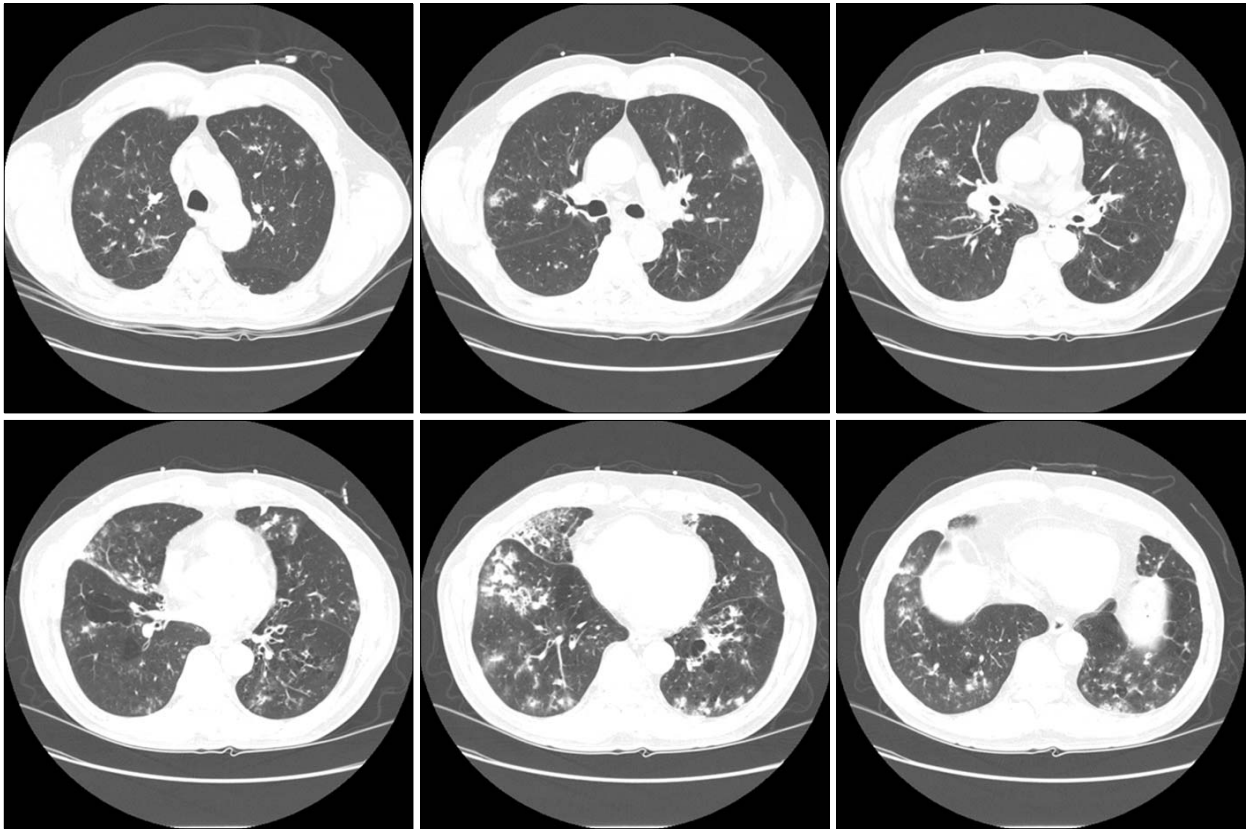


Figure 2. Chest X-ray shows multiple nodular opacities at both lung filed during treatment. High resolution computer tomography performed on 5th hospital day also shows multiple small nodule in both lung.

이었으며, 객담배양검사서 비결핵항산균이 3회 이상 지속적으로 배양되었다.

Oseltamivir 및 경험적 항생제(cefepime, levofloxacin) 투여 후 증상 호전되어 입원 14일째 퇴원하였고, 비결핵성 항산균에 대해서는 외래에서 균동정결과 확인 후 치료하기로 하였다. 퇴원 후 외래 방문 시, 비결핵성 항산균은 *Mycobacterium abscessus*로 확인되었고, 치료하고자 하였으나 환자가 치료를 거부하여 추후 경과 관찰 후 치료를 다시 상의하기로 하였다.

고 찰

2009년 신종인플루엔자 A (H1N1)의 대유행 이후, 신종인플루엔자 A (H1N1)와 그 합병증의 발생에 관한 많은 보고가 있었다^{1,2}. 신종인플루엔자 A (H1N1)의 합병증으로는 바이러스 폐렴, 이차 세균성 폐렴, 드문 균에 의한 중복감염, 기저 만성 폐질환의 급성 악화 등의 폐합병증이 있고, 이 외에도 심근염, 횡문근 용해증, 신경계 합병증,

정신과적 합병증 등의 폐외 합병증이 보고 되었다³.

Kantzer 등⁴의 보고에 의하면, 인플루엔자 바이러스 감염 동안 중양의 발암현상이 일어나고, 잠복 결핵이 재활성화 되며, 세균성 폐렴의 발생이 증가하는 것으로 알려졌고, 이는 인플루엔자 바이러스 감염 동안 세포성 면역이 억제됨을 나타내준다. 본 증례의 경우도 신종인플루엔자 A (H1N1)에 이환 후 인플루엔자 바이러스에 의해 세포성 면역이 억제되면서 비결핵항산균 폐질환이 발생한 것으로 생각된다.

*Mycobacterium abscessus*는 *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis* 등과 함께 비결핵항산균의 신속발육군 중 하나로⁵, 주로 피부, 연조직 감염을 일으키지만 폐감염을 일으키기도 한다⁶. 특히 *M. abscessus*를 포함한 신속발육군 비결핵항산균에 의한 폐감염은 기관지확장증, 만성 폐쇄성 폐질환, 무기폐 등의 기존 폐질환이 있는 경우나 achalasia 등의 위식도 질환, 육아종성 질환, 스테로이드를 복용 중인 환자나 자가 면역성 질환 등을 가지고 있는 환자에서 호발하는 것으로 알려져 있다^{6,8}. 이 중에서

*M. abscessus*는 비결핵항산균 폐감염 중 외국에서는 상대적으로 드문 원인균이나 국내에서는 20~30%를 차지하는 두 번째로 흔한 원인균이다⁹.

대부분의 비결핵항산균은 자연수와 토양 등의 자연환경에 널리 분포하고있어 객담과 기관지 세척액 등 호흡기 검체에서 비결핵항산균이 분리되었다고 해서 이것이 비결핵항산균 폐감염이라고 할 수 없다^{10,11}. 따라서 객담 등 호흡기 검체에서 비결핵항산균이 분리되었을 때 오염균 또는 집락균과 폐감염의 병원균과의 구별을 위해서는 정확한 균 동정과 함께 적절한 임상적, 영상의학적, 미생물학적 기준에 따른 진단이 필요하다. 2007년 미국 흉부학회와 미국감염학회(Infectious Diseases Society of America)는 비결핵항산성균 폐감염의 진단기준¹²을 개정하였는데, 임상적으로 호흡기 증상을 가지고 있고, 영상의학적으로 단순 흉부방사선소견상 결절성 또는 공동성 병변을 보이거나 고해상도 흉부 전산화단층촬영에서 다발성 소결절을 동반한 다병소의 기관지확장증을 보이며, 균이 확인되는 경우로 정의하였는데, 미생물학적으로는 다음 중 한 가지조건을 보여야 한다. 즉, 최소한 2회 객담 검사에서 배양 양성인 경우이거나, 최소한 기관지 세척액 1회에서 배양 양성인 경우, 또는 경기관지 폐생검 등 조직배양이 양성이거나 조직검사서 육아종 등 마이코박테리아 감염의 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지 세척액에서 배양이 양성이어야 한다. 본 증례의 경우 기침, 객담 등 호흡기 증상과 방사선 소견상 다발성 결절소견, 2회 이상 객담배양검사 양성으로 *M. abscessus*에 의한 폐감염을 진단할 수 있었다.

M. abscessus, *M. chelonae*, *M. fortuitum*는 모든 항결핵제에 내성을 보이지만, amikacin, cefoxitin, imipenem, clarithromycin, ciprofloxacin, sulfonamides, doxycycline, clofazimine 등 여러 항생제에 임상적으로 감수성을 보인다. 하지만 시험관 내 약제감수성검사서 *M. abscessus*는 amikacin, cefoxitin, imipenem 등의 정주용 항생제와 clarithromycin 등의 macrolide 계열의 경구용 항생제에만 감수성을 보인다. 미국흉부학회와 미국감염학회는 *M. abscessus* 폐질환의 치료에 clarithromycin 1일 1,000 mg 혹은 azithromycin 1일 250 mg을 amikacin, cefoxitin, imipenem 등의 정주용 항생제와 함께 사용할 것을 권장하고 있다¹². 현재까지 국내에서는 *M. abscessus* 폐감염에 효과가 있는 macrolide 계열의 경구 항생제는 보험급여가 인정되지 않고 있어 비용문제 등의 어려움이 있다¹³. 정주용 항생제로는 amikacin과 cefoxitin 등을 2~4개월간 병합

치료하면 임상적, 방사선학적 호전을 보이는 것으로 알려져 있다¹³. Jeon 등¹⁴의 최근 보고에 의하면 초기 4주간 amikacin과 cefoxitin의 병합 정주 치료 후 clarithromycin, ciprofloxacin, doxycycline 병합 요법을 유지하였을 때 중등도의 치료 반응을 보이며, 첫 균 동정에서 clarithromycin에 내성을 보이는 경우 치료 반응이 의미 있게 감소함을 보였다. 하지만 *M. abscessus* 폐감염에 대해 어떤 항생제를 조합하여 어느 기간만큼을 치료하는 것이 좋은지 현재까지 잘 정립되어 있지 않다. 또한 많은 환자에서는 질병이 서서히 진행하기 때문에 일부 환자에서는 치료를 유보하기도 한다^{12,15}. 본 저자들은 신종인플루엔자 A (H1N1)에 의한 폐렴으로 치료 중 발생한 다발성의 폐결절에 대해 고해상도 흉부 전산화단층촬영 및 기관지내시경에 의한 객담 검사를 시행하여 *M. abscessus*에 의한 폐질환으로 진단하였고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2010 [cited 2009 Apr 24]. Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en.
2. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 - update 83 [Internet]. Geneva: World Organization; c2010 [cited 2010 Jan 15]. Available from: http://www.who.int/csr/don/2010_01_15/en.
3. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2009;38 Suppl 4: e91-7.
4. Kantzler GB, Lauteria SF, Cusumano CL, Lee JD, Ganguly R, Waldman RH. Immunosuppression during influenza virus infection. *Infect Immun* 1974;10:996-1002.
5. Wallace RJ Jr. Recent changes in taxonomy and disease manifestations of the rapidly growing mycobacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:953-60.
6. Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, Good RC, Tschen JA, Stone MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. *Rev Infect Dis* 1983;5:657-79.
7. 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.
8. Ingram CW, Tanner DC, Durack DT, Kernodle GW Jr, Corey GR. Disseminated infection with rapidly growing

- mycobacteria. *Clin Infect Dis* 1993;16:463-71.
9. Koh WJ, Kwon OJ, Ham HS, Suh GY, Chung MP, Kim HJ, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens. *Korean J Med* 2003;65:10-21.
 10. Collins CH, Grange JM, Yates MD. Mycobacteria in water. *J Appl Bacteriol* 1984;57:193-211.
 11. Wolinsky E, Ryneerson TK. Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains. *Am Rev Respir Dis* 1968;97:1032-7.
 12. 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.
 13. Koh WJ, Kwon OJ. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Korean J Med* 2008;74:120-31.
 14. 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.
 15. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002;23:623-32, vii.
-