DOI : 10.3947/ic.2008.40.6.337

CASE REPORT

*Mycobacterium mageritense*에 의한 당뇨병성 족부 감염증 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실[1], 정형외과학교실[2], 검사의학교실[3]
김충종[1] · 김낙현[1] · 김문석[1] · 김계형[1] · 전재현[1] · 박문석[2] · 박경운[3] · 박완범[1] · 박상원[1] · 김홍빈[1] · 김남중[1] · 오명돈[1] · 최강원[1]

A Case of Diabetic Foot Infection due to *Mycobacterium mageritense*

Chung-Jong Kim, M.D.[1], Nak-Hyun Kim, M.D.[1], Moonsuk Kim, M.D.[1]
Kye-Hyung Kim, M.D.[1], Jae Hyun Jeon, M.D.[1], Moon Seok Park, M.D.[2]
Kyoung Un Park, M.D.[3], Wan Beom Park, M.D.[1], Sang-Won Park, M.D.[1]
Hong Bin Kim, M.D.[1], Nam Joong Kim, M.D.[1], Myoung-don Oh, M.D.[1] and Kang Won Choe, M.D.[1]
[1]Department of Internal Medicine, [2]Orthopedic Surgery and [3]Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Diabetic foot infection is one of the important complications in patients with advanced diabetes mellitus. Limb threatening infections such as osteomyelitis, abscess, and necrotizing fasciitis are frequently accompanied by the disease. Non-tuberculous mycobacterium (NTM) is a rare causative organism of diabetic foot infection. Thus, if one is not suspicious or meticulous, infection due to NTM will be easily overlooked and this will result in delayed diagnose and treat. Therefore, it is necessary to consider NTM as the causative organism if the wound does not respond to the conventional antibiotic treatment and the culture from the adequately obtained specimen reveals atypical acid-fast bacilli. We present a case of diabetic foot infection with osteomyelitis and abscess due to *Mycobacterium mageritense*, one of the rapid growing mycobacteria, that was successfully treated with surgical debridement and appropriate antibiotic treatment.

Key Words : *Mycobacterium mageritense*, Diabetic foot, Osteomyelitis

서 론

당뇨병성 족부 궤양은 외상 후 발생하는 발의 궤양성 병변이며 당뇨병 환자의 2.2% 정도에서 발생하는 주요 합병증이다(1). 감염의 동반 여부는 치료 방침과 예후를 결정하는 중요한 인자로(2) 당뇨병성 족부 감염증은 연부 조직 감염에 국한되지 않고 골수염, 골내 농양 등의 합병증을 잘 동반할 수 있다.

당뇨병성 족부 감염증의 흔한 원인균은 포도알균, 사슬알균 등의 그람 양성균과 장내세균이지만(3), 드물게 비정형 항산균도 원인이 될 수 있다. 비정형 항산균 중에서는 신속성장형 항산균에 속하는 *Mycobacterium fortuitum, M. abscessus, M. chelonae*가 피부 및 연조직 감염증의 주된 원인균이며 드물게 *M. marinum, M. ulcerans* 등에 의한 감염도 보고된 적이 있다(4-6). 저자들은 비정형 항산균에 의해 발생한 당뇨병성 족부 감염증에서 분자생물학적 방법을 통하여 *M. mageritense*를 동정하였고 성공적으로 치료한 증례를 경험하여 보고한다.

Submitted : 4 July 2008, Accepted : 13 August 2008
Correspondence : Hong Bin Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggido 463-707, Korea
Tel : +82-31-787-7021, Fax : +82-31-787-4052
E-mail : hbkimmd@snu.ac.kr

증 례

86세 남자 환자가 2개월 전 발생하여 지속되는 좌측 발목의 궤양을 주소로 내원하였다. 궤양 병변은 좌측 발목의 바깥쪽 복사뼈 부위로 3.5 cm 크기의 둥근 모양이었다(Fig. 1A). 입원 당시 혈압은 98/48 mmHg, 심박수는 분당 93회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 38.0℃ 였다. 혈액 검사에서 백혈구 13,230/uL (호중구 79.4%, 림프구 12.7%), 혈색소 8.2

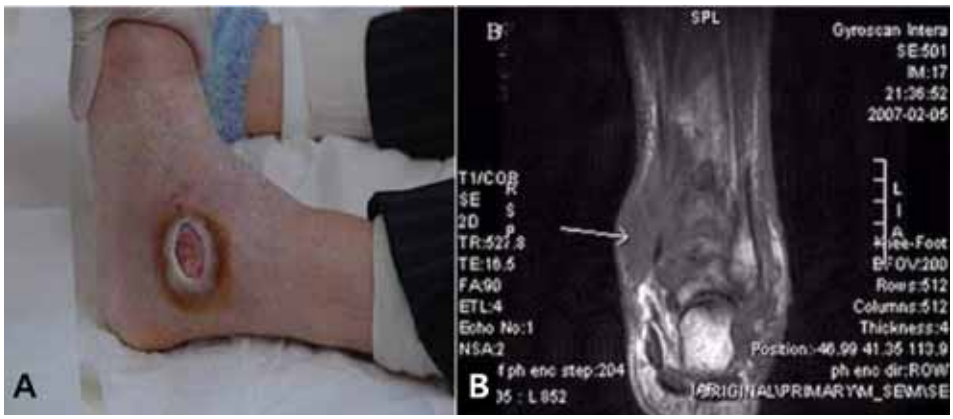


Figure 1. (A) 3.5 cm-sized large ulcerative lesion was found on the lateral aspect of left malleolus. (B) The diffuse abnormal signal intensity of the bone marrow with intramedullary rim enhancement, suggestive of osteomyelitis with abscess in left malleolus, was shown on the coronal view of T1-weighted magnetic resonance image.

g/dL, 혈소판 350,000/uL, C-반응 단백 13.71 mg/dL, 적혈구 침강속도 83 mm/hr, 혈중요소질소 18 mg/dL, 크레아티닌 1.5 mg/dL 였다. 환자는 당뇨병으로 경구 혈당 강하제를 복용 중이었고 내원 당시 측정한 당화 혈색소가 6.5%였다. 뼈 스캔에서 좌측 발목의 골수염 소견이 관찰되었다. 골수염이 동반된 당뇨병성 족부 감염증으로 진단하고 내원 2일째부터 ampicillin/sulbactam을 투여하였다. 내원 3일째 감염 부위에 대해 괴사 조직 제거술 및 피판술(reversal sural flap)을 시행하였고 수술 조직에서 *viridans* streptococci가 동정되었다. 그러나 감수성 있는 항생제를 투여한 후에도 환자의 상태는 호전되지 않았고 발열이 지속되었다. 내원 16일째 촬영한 자기공명영상(Fig. 1B)에서 경골의 골수염 및 골내 농양이 관찰되어서 내원 18일째 배농 수술을 하였다. 배농 수술 이후 다음날부터 발열은 소실되었고, 감염 부위는 호전되었다. 당시 수술장에서 무균적으로 채취한 검체의 항산균 염색 및 그람 염색은 음성이었지만, 내원 23일째(배양 3일째) 혈액배양배지에서 그람 양성 간균이 관찰되었고 이를 혈액한천평판배지에 접종하였을 때 항산균 집락이 자랐다(Fig. 2). 내원 35일째부터 신속 성장형 항산균에 대해서 경험적 항생제로 clarithromycin, amikacin, levofloxacin을 투여하였다. 내원 38일째 백혈구와 적혈구 침강속도가 각각 13,150/μL, 73 mm/hr로 다시 증가하였다. 집락을 이루고 자란 균에 대해서 분자생물학적 방법을 통해 동정을 해 보았을 때 아종이 *M. mageritense*로 동정되어 내원 38일째부터 ciprofloxacin, doxycycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, amikacin을 33일간 투여하였다. 환자의 병변은 호전되었으며, ciprofloxacin과 doxycycline을 1개월 간 경구로 투여한 후 외래에서 경과를 관찰 중이다.

혈액한천배지에 계대 배양한 집락이 항산균 염색에 양성



Figure 2. Eugonic and smooth colonies were visible on blood agar plate after 3-day incubation at 37℃.

으로 확인되어 3% 오가와 배지에 옮겨 배양하였다. 동정을 위해 혈액배양배지의 상층액 및 오가와 배지의 균주로 *16S rRNA* 및 *Hsp65* 유전자에 대한 실시간-중합효소연쇄반응 및 융해곡선분석과 중합효소연쇄반응-제한절편길이다형성(PCR-RFLP) 검사를 시행하였다(7). *16S rRNA* 융해곡선분석(705 nm)에서 혈액배양배지 상층액의 융해점은 53.32℃, 오가와 배지에서 자란 균주의 융해점은 53.47℃였다. *Hsp65* 융해곡선분석(640 nm)에서는 혈액배양배지 상층액의 융해점은 52.71℃, 오가와 배지에서 자란 균주의 융해점은 52.63℃ 였다. 측정된 융해점은 여러 아종 중에서 *M. mageritense*의 융해점인 53.34℃와 52.52℃에 가장 근접하였다. 따라서 중합효소연쇄반응-제한절편길이다형성 검사에서 혈액배양배지의 상층액 및 오가와 배지의 균주는 모두 *M. mageritense*로 확인되었다.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)의 지침에 따라 열 한 가지 항생제에 대해 액체배지 희석법(broth microdilution method)으로 항생제 감수성 검사를 시행하였다. 증례의 균주는 imipenem, clarithromycin, rifampin, tobramycin에 내성을, amikacin, doxycycline, ciprofloxacin에 감수성을 나타냈다.

고 찰

비정형 항산균은 항산균 염색에 양성인 균 중에서 결핵균과 나병균을 제외한 Mycobacterium균이다. 비정형 항산균에 의한 감염증은 과거에는 결핵에 비해 큰 주목을 받지 못하였으나 최근에는 발생 빈도의 증가에 따라 점점 관심이 증가하고 있다(8). 이는 면역 저하자의 수가 늘어나고 비정형 항산균에 대한 관심이 증대되어 기저 질환을 가진 사람에게 비정형 항산균 감염의 여부에 대한 선별 검사를 하는 경우가 많아지고, 중합효소 연쇄반응법을 비롯한 진단법이 발전하는 등에 의한 것으로 추정하고 있다(9).

본 증례의 환자는 당뇨병성 족부 궤양의 감염증으로 내원한 환자로, 궤양성 병변에 대해서 수술을 시행받았다. 첫 번째 수술에서 얻은 검체를 배양하여 *viridans* streptococci가 동정되었으나 이 균에 적합한 항생제를 사용하여 치료를 시작한 후에도 병의 경과가 악화되었다. 이에 두 번째 수술로 골내 농양을 제거하였고 수술 후 일시적인 호전을 보였으나 다시 악화되었다. 두 번째 수술 시에 얻은 검체를 배양한 결과 *M. mageritense*가 동정되었고 이 균에 적절한 항생제를 사용한 후 임상 경과가 호전되었다. 첫 번째 수술 시 무균적으로 채취한 검체에서 동정된 *viridans* streptococci는 당뇨병성 족부 궤양 감염증의 흔한 원인 병원체이다. 그러나 수술 후 *viridans* streptococci에 효과적인 항생제를 투여한 후에도 발열이 지속되었고 골내 농양이 형성되었다는 점을 고려하면 *viridans* streptococci만에 의한 단독 감염보다는 다른 균이 중복 감염된 복합 감염증을 의심해 볼 수 있다. 국내에서 시행된 당뇨병성 족부 궤양에 대한 연구에서 당뇨병성 족부 궤양에 감염증이 동반된 경우 20% 정도에서는 두가지 종류 이상의 원인균이 발견되는 복합 감염증이었다(2). 또한, 피부 병변에서 얻은 검체를 배양하거나 피부 병변의 삼출물을 배양하였을 때 신속 성장형 항산균이 동정된 경우 60% 이상에서 이 균이 실제 감염증의 원인이었다는 보고가 있다(10). 이러한 점을 고려해 볼 때 증례의 환자의 경우도 복합 감염증의 가능성이 있음을 고려해 보아야 한다. 비정형 항산균의 경우 페니실린계 항생제에 내재적 내성을 가지고 있기 때문에 처음에 투여하였던 항생제가 복합 감염증을 일으킨 균 중에서 한가지 원인균인 *viridans* streptococci에만 감수성이었다고 판단할 수 있다. 따라서 첫 번째 수술 및 항생제 치료가 환자의 임상상을 호전시키지 못하였고 다시 악화되었다. 두 번째 수술로 골내 농양을 제거한 후에 일시적인 병변의 호전이 나타났으나 두 번째 수술 후 20일 정도가 경과한 후에 병의 경과가 다시 악화되었다. 이때 *M. mageritense*에 감수성이 있는 항생제를 사용하였고 이후로 환자의 임상상이 호전되었다는 점에서 *M. mageritense*를 중복 감염의 또 다른 원인 병원체로 판단할 수 있다.

*M. mageritense*는 *M. fortuitum* third biovariant complex와 마찬가지로 창상감염이나 오염된 물에 의한 연부조직 감염증을 잘 일으킨다. 또한, 미생물학적인 특징도 비슷하여 45℃에서 잘 자라지 못하고 nitrate reductase에 의해 iron uptake가 가능하며 생화학적 특징 역시 유사하다(11). 따라서, 두 균의 감별을 위해서는 L-rhamnose의 발효능을 비교하거나 65kDa hsp gene에 대한 중합효소연쇄반응-제한효소분석(PRA) 혹은 염기 서열 분석 등을 이용해야 한다(11). 본 증례에서는 균의 동정을 위해 중합효소연쇄반응-제한절편길이다형성과 실시간-중합효소연쇄반응 및 융해곡선분석을 이용하였으며, 이러한 분자생물학적 방법들은 생화학적 방법보다 신속하고 정확하게 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있다(11). 아직까지 국내에서는 *M. mageritense*에 의한 감염증이 보고되지 않았지만, 실제 감염증이 없는 것인지 아니면 위와 같은 특징으로 인해 다른 비정형 항산균으로 분류되고 있는 것인지는 확실치 않다. 예를 들면, 국내에서 보고된 증례 중에서 피부선병 환자에서 동정된 *M. fortuitum*이나(12) 항생제 피내 검사 후 발생한 병변에서 동정된 *M. fortuitum*이 Tween 80 hydrolysis에 음성인 점(13)은 일반적인 *M. fortuitum*의 생화학적 특성과는 차이가 있으므로 *M. fortuitum third biovariant*이거나 혹은 *M. mageritense*일 가능성을 배제할 수 없다.

피부 및 연부 조직 감염증을 일으키는 *M. fortuitum complex*나 *M. abscessus*와 같은 신속 성장형 항산균은 macrolide를 근간으로 한 항생제 치료를 추천하고 있기 때문에(14) 본 증례에서도 초기에 신속 성장형 항산균이 확인된 후 clarithromycin을 포함한 경험적 항생제 치료를 시작하였다. 하지만, 본 증례에서 동정된 균은 대부분의 신속 성장형 항산균과는 달리 clarithromycin에 내성이었다. 이는 *M. mageritense*의 내성에 관련된 기존의 보고 결과와 일치하는 것으로(15) *M. mageritense* 가 macrolide에 대한 내재적 내성에 관련된 *erm* 유전자를 가지고 있기 때문이다. 따라서, 비정형 항산균의 경우 균종에 따라 항생제 감수성 양상이 상이하므로 본 증례와 같이 균주를 확인하고 항생제

감수성 검사를 시행한 후 감수성이 있는 적절한 항생제를 선택하는 것이 바람직하다.

ACKNOWLEDGMENT

신속 성장형 항산균의 항생제 감수성 검사를 확인하여 주신 삼성서울병원 고원중 선생님께 감사 드립니다.

REFERENCES

1) Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ER, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJ. North-West Diabetes Foot Care Study. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 19:377-84, 2002
2) Kim JM, Kim DY, Woo JT, Kim SW, Yang IM, Kim JW, Kim YS, Kim KW, Coi YK. A clinical study on the diabetic foot lesions. *J Korean Diabetes Assoc* 17:387-94, 1993
3) Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 39:885-910, 2004
4) Park JY, Lee SJ, Ahn YS, Lee JH, Lee IS, Kim JY, Cheon SJ, Lee SH, Kwak IS. A case of sporotrichoid cutaneuos infection caused by *Mycobacterium marinum*. *Infect Chemother* 38:169-73, 2006
5) Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, Good RC, Tschen JA, Stone MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. *Rev Infect Dis* 5:657-79, 1983
6) Kim YS, Hong IC, Kim CK, Kim SW, Kim S, Peck KR, Kim BJ, Kook YH, Song JH. A case of skin and soft tissue infection caused by *Mycobacterium abscessus*. *Korean J Infect Dis* 32:64-8, 2000
7) Park CM, Heo SR, Park KU, Song J, Lee JH, Lee CT, Kim EC. Isolation of nontuberculous mycobacteria using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Korean J Lab Med* 26:161-7, 2006
8) O'Brien DP, Currie BJ, Krause VL. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia: a case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 31:958-67, 2000
9) Henry MT, Inamdar L, O'Riordain D, Schweiger M, Watson JP. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 23:741-6, 2004
10) Esteban J, Fernndez Roblas R, Garca Ca JI, Zamora N, Ortiz A. Clinical significance and epidemiology of non-pigmented rapidly growing mycobacteria in a university hospital. *J Infect* 54:135-45, 2007
11) Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Hall L, Roberts G, Wilson RW, Mann LB, Crist CJ, Chiu SH, Dunlap R, Garcia MJ, Bagwell JT, Jost KC Jr. Clinical and laboratory features of *Mycobacterium mageritense*. *J Clin Microbiol* 40:2930-5, 2002
12) Park YM, Kang H, Cho SH, Cho BK, Kim BJ, Kook YH, Park EM. A case of scrofuloderma caused by *Mycobacterium fortuitum*. *Korean J Infect Dis* 31: 171-5, 1999
13) Jeon SJ, Suh KS, Kim ST, Yoo GS, Park ID, Chang MW. A case of cutaneous infection due to *Mycobacterium fortultum*. *Korean J Dermatol* 29:640-6, 1991
14) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 367-416, 2007
15) Nash KA, Andini N, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Intrinsic macrolide resistance in rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 50:3476-8, 2006