

## 동종 골수 이식 후에 발생한 Nocardiosis 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

최지현 · 최수미 · 이인석 · 최정현 · 이종욱 · 신완식 · 민우성 · 김춘추 · 김동집

### A Case of Nocardiosis after Bone Marrow Transplantation

Ji Hyeon Choi, M.D., Su Mi Choi, M.D., In Seok Lee M.D.

Jung Hyun Choi, M.D. Jong Wook Lee, M.D., Wan Shik Shin, M.D.

Woo Sung Min, M.D., Chun Choo Kim, M.D. and Dong Jip Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

The nocardiae are gram-positive, aerobic actinomycetes causing opportunistic infections in compromised hosts, such as recipients of solid organ transplants, patients with AIDS, and patients with cancer receiving immunosuppressive therapy, and those with chronic illnesses.

Because cellular immunity and neutrophil function are critical for the clearance of Nocardia, frequent infection with the organism would be expected among

marrow recipients, but reports of nocardiosis are surprisingly rare among these patients.

We report a case of nocardiosis sixteen months after an allogenic bone marrow transplantation. The patient was successfully treated with imipenem and amikacin for 4 weeks and then with oral trimethoprim-sulfamethoxazole.

**Key Words :** Nocardiosis, Bone marrow transplantation

#### 서 론

*Nocardia*는 호기성 그람 양성 간균으로서 토양에서 자라며 호흡기나 외상을 통하여 감염되어 급만성 폐렴, 폐농양, 농흉, 뇌농양 및 피하농양 등을 유발한다. 세포 매개성 면역 부전과 연관성이 많으며 특히 부신 피질 호르몬이나 항암 치료를 받고 있거나 후천성 면역 결핍증, 장기 이식 후, 당뇨병, 폐결핵이 있는 환자에서 발생 빈도가 높다<sup>1)</sup>.

1974년 이전에는 전세계적으로 보고가 드물었고 특히 고형 장기 이식과는 달리 골수 이식 후에는 nocardiosis의 발생이 드문 것으로 알려져 있으며<sup>2, 3)</sup> 국내에서는 1974년 고 등이 결핵 환자의 객담에서 *Nocardia* 균주를 처음 분리하여 보고한 이래 폐렴 및 피하농양 등의 예가 산발적으로 보고되어 왔지만<sup>4-6)</sup> 골수 이식 후에 발생한 예는 지금까지 보고된 바가 없다.

저자들은 중증 재생 불량성 빈혈 환자에서 nocardiosis가 발

접수 : 1998년 4월 22일, 승인 : 1998년 5월 30일

교신저자 : 최지현, 성빈센트병원 내과학교실

Tel : 0331)40-2610

#### 증 례

생하여 imipenem과 amikacin 병합 치료로 상태가 호전 되었던 예를 경험 하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

**환 자 :** 45세, 남자

**주 소 :** 3일간 지속된 우측 흉막통

**현병력 :** 내원 5년전에 중증 재생 불량성 빈혈을 진단 받고 16개월전 동종 골수 이식을 받았던 환자로 3일전부터 호흡기에 심해지는 우측 흉막통 있어 응급실로 내원하였다. 내원 당시 발열이나 호흡 곤란, 기침, 객담 등의 증상은 없었다.

**과거력 :** 골수 이식 1개월 및 3개월 후 이식편대 숙주 반응이 있어 cyclosporine 250~300 mg/day, methylprednisolone 15~40 mg/day을 복용하고 있었고 당뇨병으로 인슐린 치료를 받고 있었으며 내원 2개월 전부터는 예방적 항생제 치료를 받고 있지 않았다.

**가족력** : 특이 사항 없음.

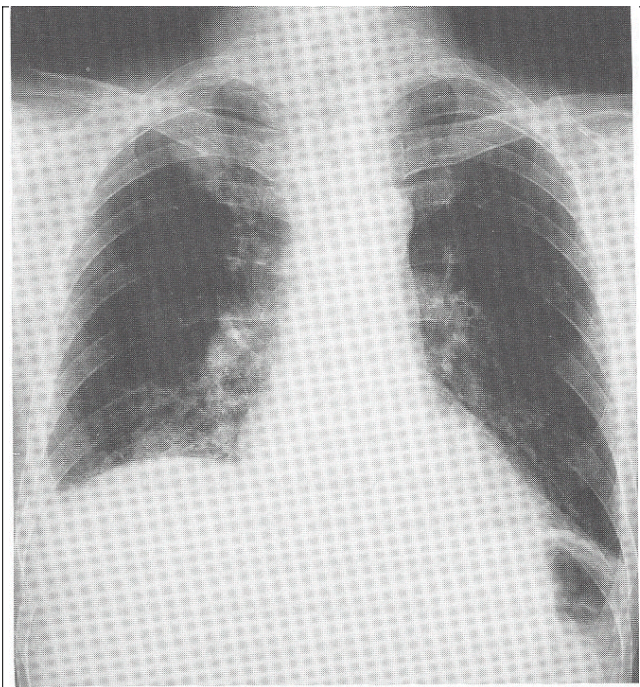
**진찰 소견** : 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 호흡수 분당 20회, 맥박수는 74 회였고 체온은 36.8℃였다. 두경부 소견상 림프절 종대나 경부 강직은 없었고 황달 및 빈혈도 없었다. 흉부 청진상 우하 폐야의 호흡음이 감소되어 있었으나 나음은 들리지 않았고 심음은 정상이었다. 복부 촉진과 사지 진찰상 특이한 소견은 없었다.

**방사선학적 검사** : 흉부 X선상 우측 늑횡경각의 소실과 하 폐야에 폐침윤이 관찰되었다(Figure 1).

**검사실 소견** : 말초 혈액 검사에서 백혈구 14,300/mm<sup>3</sup>(호중구 80%, 림프구 16%, 단핵구 4%), 혈색소 14.0 g/dL, 적혈구 용적 41.5%, 혈소판 215,000/mm<sup>3</sup>이었고 적혈구 침강 속도는 시간 당 45 mm였다.

생화학적 검사에서 FBS 376 mg/dL, BUN 15.4 mg/dL, creatinine 1.03 mg/dL, total bilirubin 0.66 mg/dL(direct bilirubin 0.29 mg/dL), total protein 5.47 g/dL, albumin 3.25 g/dL, Na 136 mEq/L, K 3.9 mEq/L, total cholesterol 226 mg/dL, triglyceride 248 mg/dL였다.

흉막 천자액은 탁한 황색이었으며 백혈구수는 6,950/mm<sup>3</sup>(중성구 87%, 림프구 13%), protein 3.2 g/dL, glucose 568 mg/dL, Cl 109 mEq/L, LDH 1,002 IU/L였다. ADA는



**Figure 1.** Chest X-ray obtained at admission shows patch infiltration on right lower lung field and blunting of right costophrenic angle.

37 IU/L, 도말 검사에서는 중성구와 림프구가 보였으나 AFB 염색 및 배양 검사와 AFB-PCR은 음성이었다.

객담 도말 및 배양 검사는 특이 사항 없었다.

면역학적 검사에서 CRP는 124 mg/dL였고 CMV 항원, Herpes simplex 및 Herpes zoster virus에 대한 IgM 항체는 음성이었다.

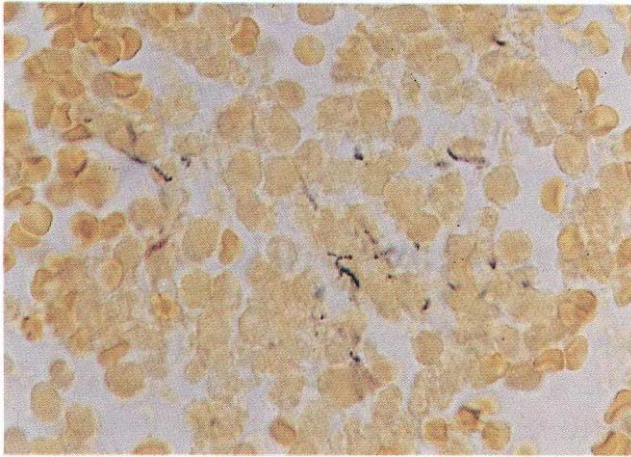
**임상 경과 및 치료** : 3병일부터 경험적 항생 요법으로 ceftriaxone 2.0 g과 amikacin 750 mg 정주를 시작하였고 발열이나 기침, 객담 등의 증상이 없이 늑막 삼출만 있어 임상적으로 결핵을 의심하여 5병일에 항결핵제를 추가하였고 9병일부부터는 항생제는 중단하고 항결핵제만 계속 투여하였다. 16병일에 시행한 흉부 X선에서 늑막 삼출액이 약간 감소한 것을 볼 수 있었고 21병일까지 환자는 발열도 없었으며 흉막동도 감소하는 등 호전을 보였다. 22병일부터 38.5~39℃의 발열이 간헐적으로 있었고 흉부 X선에서 흉막액의 증가와 우중엽 및 상엽에 폐침윤이 진행되어 흉부 전산화 단층 촬영을 실시한 결과 우하엽과 중엽 및 상엽에 다수의 공동을 동반한 광범위한 폐침윤이 관찰되어(Figure 2) 초음파 유도하 흡인 및 생검을 시행하였다.

흡인시 황색의 화농성 분비물이 5cc 나왔고 그람 양성의 분지되는 간균을 관찰할 수 있었다. Ziehl-Neelsen변법(탈색액으로 alcohol 대신 1% 황산을 사용함)에서 사상형으로 분지되는 약 항산성의 특징적인 병원체가 발견되었으며(Figure 3) 생검 조직 검사상 육아종성 병변이 보여 nocardiosis로 진단하고 imipenem과 amikacin 병용 요법으로 4주간 치료한 후 trimethoprim-sulfamethoxazole(이하 TMP-SMZ) 경구 투여로 전환하여 퇴원한 뒤 외래에서 추적 관찰 중이다. 퇴원 후 3주일에 시행한 흉부 X선에서 흉막액과 폐침윤의 감소를



**Figure 2.** Chest CT obtained at 23 days after admission shows consolidation of right lung with multiple, variable sized cavities.





**Figure 3.** Modified Ziehl-Neelsen staining of pus shows typical weak acid-fast branching bacilli.

확인할 수 있었다.

## 고 안

*Nocardia*는 과거에는 세균양 진균으로 분류되었으나 현재는 호기성 그람 양성 간균으로 분류되고 있으며 인체 감염을 일으키는 균주로는 *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. caviae*, *N. otitidisvarum*, *N. farcinica* 등이 있다<sup>1)</sup>.

주로 면역 결핍 환자에서 기회 감염으로 발생하는데 남자에서 2배 정도 빈도가 높고 대부분 21~50세 사이에 발생하며 림프관상내피계 중앙, 폐포내 단백증, 알코올 중독, 전신 홍반성 낭창, 결핵, 장기적으로 부신 피질 호르몬을 사용하거나 장기 이식 후, 후천성 면역 결핍증 환자에서 호발한다<sup>7, 8)</sup>. 그러나 고형 장기 이식과는 달리 골수 이식 후에는 발생이 드문 것으로 알려져 왔는데 그 원인으로는, 확실하지는 않으나 아마도 골수 이식 후 대부분의 환자에서 *Pneumocystis carinii* 감염을 예방할 목적으로 TMP-SMZ를 복용하기 때문일 것이라는 설이 거론되고 있으나<sup>7, 9)</sup> 실제로는 항생제 사용으로 감염이 있어도 잘 발견되지 않는 경우가 많기 때문이라는 보고도 있다<sup>10, 11)</sup>. 본 증례의 경우에는 골수 이식 14개월 후부터는 예방적 항생제 치료를 받지 않고 있었고 당뇨병이 있었으며 장기간 부신 피질 호르몬과 cyclosporine 치료를 받고 있었던 점 등이 *Nocardia* 감염의 위험인자가 되었으리라 추정해 볼 수 있다.

*Nocardia*는 주로 아급성 내지 만성 of 화농성 감염을 일으키나 면역 기능 부전 환자에서는 수 주의 경과를 보이는 급성 감염이 일어나는 경우가 많고 기침과 발열, 화농성 또는 점액성 객담을 초기 증상으로 하는 폐렴이 가장 흔하며 비특

이적 증상으로는 식욕 부진, 체중 감소, 흉막통, 호흡 곤란, 객혈 등이 있을 수 있다. 50%에서는 파종성 감염이 발생하는데 주로 단일 또는 다수의 딱딱한 피하 농양을 형성하고 중추 신경계를 침범하여 뇌농양, 뇌막염, 뇌실염 등을 일으키기도 한다<sup>12)</sup>.

방사선학적 소견은 특징적이지는 않으나 주로 하폐엽에 기관지 폐렴 형태에서 대엽성 폐렴으로 진행하며 때로는 섬유화나 공동을 형성하기도 하고 25%에서는 흉막에 파급되어 농흉을 형성하므로 결핵, 진균 감염 또는 세균성 폐농양과 감별을 요한다<sup>13)</sup>.

Nocardiosis의 진단은 상기 임상 증상과 분비물이나 조직에서 균을 발견함으로써 확진할 수 있는데 그람 염색시 분지되는 사상체의 특징적인 균 모양을 관찰할 수 있고 Ziehl-Neelsen변법에 의해 약 항산성으로 염색되는 사상체 균을 확인할 수 있다. 그러나 대부분 만성 경과를 취하고 균주가 배양되는데 3주 이상이 걸리므로 균 배양에서 놓치기 쉽고 결핵이나 진균, 세균성 폐농양과 감별이 잘 되지 않으므로 임상에서 균 도말 검사 및 배양상 주의가 필요하다고 하겠다<sup>1)</sup>. 본 예에서도 초기에는 흉막통 외에 다른 증상이 없었고 항결핵제 투여 후 호전되는 듯하다가 폐농양으로 진행하였을 때 예야 균 분리가 이루어졌음을 볼 때 진단이 어려움을 알 수 있다.

Nocardiosis의 치료는 1944년 sulfonamide의 효과가 입증된 이래 TMP-SMZ이 일차 약제로서 사용되고 있다<sup>1, 14)</sup>. 골수 이식 후에도 고위험군에서는 예방적으로 이 약제를 사용하는 것이 추천되고 있는데 앞서서도 말했듯이 TMP-SMZ를 복용하고 있었던 환자에서도 nocardiosis가 발생하는 것은 장관의 이식편대 숙주 반응이나 CMV 감염으로 인해 이차적으로 약제의 흡수가 저해되어 sulfamethoxazole의 적정 혈중 농도인 100~150 mg/dL를 유지하지 못하기 때문인 것으로 보고되어 있다<sup>7, 9)</sup>. Sulfonamide는 신기능이 정상인 성인에서는 1일 6~12 g을 4~6회에 나누어서 6~12개월간 사용하여야 하는데 면역 억제제와의 상호 작용으로 신기능 저하와 골수 억제 및 혈액 응고 장애 등의 부작용을 종종 일으키므로 대체 약제로 ceftriaxone, cefotaxime, minocycline, doxycycline, imipenem, amikacin 등이 사용되고 있고 amikacin 또는 imipenem을 cefotaxime이나 TMP-SMZ과 병용시, erythromycin-ampicillin, sulfonamide-ampicillin, cloxacillin-ampicillin 병용 요법시 상승 효과가 있다고 한다<sup>1, 15)</sup>. 그러나 *N. farcinica*인 경우에는 cephalosporine에 내성을 나타내며 nocardiosis의 20%정도를 차지한다<sup>8)</sup>. 항생제 치료 기간은 최소한 임상 증상이 호전된 후 6주 이상이며 치료 기간이 짧으

면 늦게 농양으로 진행되어 나타나는 경우도 있다. 치료 중에 새로운 폐병변이나 병소가 나타나면 CMV, *P. carinii*, *Aspergillus*, *M. tuberculosis* 등 다른 병원균에 의한 감염일 가능성이 많다. 뇌농양이나 농흉, 피하 농양이 있을 때는 외과적 배액술을 시행하여야하고 특히 심부 농양에 대해서는 주기적인 컴퓨터 단층 촬영으로 추적 관찰하는 것이 필요하다. 부신 피질 호르몬을 사용하고 있는 경우에는 호르몬과 함께 항생제를 투여하고 결핵이 동반되어 있는 경우에는 항결핵제를 추가하여 치료해야 한다<sup>1)</sup>.

예후는 감염의 위치, 기존 질환이나 약물 치료에 의한 세포성 면역 손상 정도, 그리고 환자를 얼마나 적극적으로 치료하느냐에 달려있는데 단발성의 피부 병변인 경우에는 사망률이 거의 없지만 중추 신경계를 침범한 경우에는 40%에 이르며 폐병변인 경우에는 15~30% 정도이다<sup>14)</sup>. Carlos 등은 골수 이식 후 nocardiosis와 연관된 인자로는 부신 피질 호르몬 또는 cyclosporine의 사용과 이식편대 숙주 반응의 유무이며 중성구 감소와는 연관이 없고 특히 이식편대 숙주 반응이 있는 경우에는 중증 감염이 일어나는 경우가 많으며 심각한 진균 감염이 함께 발생하는 경우가 많아 치료가 어렵다고 하였다<sup>7)</sup>. 1997년 Jo-Anne 등은 골수 이식을 받은 6,759명의 환자를 대상으로 nocardia 감염 양상에 대한 후향성 연구를 실시하였는데 감염률은 0.3%였으며 40%에서는 항생제 치료와 외과적 배액술을 필요로 하였고 생존율은 44%였다<sup>8)</sup>.

## 요 약

Nocardiosis는 면역 기능이 저하된 환자에서 발생할 수 있는 중요한 기회 감염의 하나로 이러한 환자에서 호흡기 증상을 보이면서 폐렴이 발생하였을 경우에는 결핵 또는 진균 감염과 함께 반드시 감별 진단해야할 질환이며 골수 이식 후에 이식편대 숙주 반응과 연관되어 중증 감염이 발생할 수 있으므로 임상에서 이 질환에 대한 인식과 주의 깊은 관찰이 요구될 것으로 생각된다. 저자들은 동종 골수 이식 후에 nocardiosis가 발생하여 imipenem과 amikacin병합 치료로 상태가 호전되었던 예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious disease*. 4th ed, P 2273-2278, New

York, Churchill Livingstone, 1995

- 2) Machado CM, Macedo MC, Castelli JB, Ostronoff M, Silva AC, Zambon E et al.: *Clinical features and successful recovery from disseminated nocardiosis after BMT*. *Bone Marrow Transplantation* 19:81-82, 1997
- 3) Elliott MA, Tefferi A, Marshall WF, Lacy MQ: *Disseminated nocardiosis after allogeneic bone marrow transplantation*. *Bone Marrow Transplantation* 20:425-426, 1997
- 4) 고준명, 김준걸, 이정석, 이일선, 이원영: 결핵 병동 입원 환자 객담에서 분리한 *Nocardia*속의 동정과 약제 감수성에 관한 실험. *최신 의학* 17:1257-1284, 1974
- 5) 안용모, 정운섭, 이삼열, 김병수, 이희수: *Nocardia asteroides* 농양 2례. *대한병리학회지* 13:129-135, 1979
- 6) 김종진, 정진민, 신완식, 강문원, 정희영, 한경자: *Nocardia asteroides* 1례 보고. *감염* 19:57-62, 1987
- 7) Carlos C, Stacey AG, John PG, Richard SS, Steven NW, Stephen JD: *Nocardial infections in bone marrow transplant recipients*. *Clin Infect Dis* 23:1012-1019, 1996
- 8) Jo-Anne van B, Robert CH, Sahba ON, John WH, Mary HW, Mary EDF et al.: *Nocardiosis after bone marrow transplantation: a retrospective study*. *Clin Infect Dis* 24:1154-1160, 1997
- 9) Shearer C, Chandrasekar PH and the bone marrow transplantation team: *Pulmonary nocardiosis in a patient with a bone marrow transplant*. *Bone Marrow Transplantation* 15:479-481, 1995
- 10) Javalay K, Horowitz HW, Wormser GP: *Nocardiosis in patients with immunodeficiency virus infection. Report of two cases and review of the literature*. *Medicine* 71:128-138, 1992
- 11) Kim J, Minamoto GY, Grieco MH: *Nocardial infection as a complication of AIDS*. *Rev Infect Dis* 13:624-629, 1991
- 12) 박찬정, 이용석, 조현찬, 강성하, 이규만, 정기석: *Nocardia asteroides*에 의한 폐렴 1례. *대한 임상 병리학회지* 14:168-174, 1994
- 13) Aisu TO, Eriki PP: *Nocardiosis mimicking pulmonary tuberculosis in Uganda AIDS patients*. *Chest* 100:888, 1991
- 14) Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al.: *Nocardiosis*, In: *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed, P987-989, McGraw-Hill, 1998
- 15) Leitersdorf I, Silver J, Naparster E, Raver D: *Tetracycline derivatives, alternative treatment for nocardiosis in transplanted patients*. *Clin Nephrol* 48:48-51, 1997