

# 류마티스 관절염 환자에서 발생한 *Mycobacterium intracellulare*에 의한 관절염 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 진단영상학과교실<sup>2</sup>

박근우<sup>1</sup> · 권현희<sup>1</sup> · 정승혜<sup>1</sup> · 김경찬<sup>1</sup> · 최정운<sup>1</sup> · 이영환<sup>2</sup>

## A Case of Tenosynovitis Due to *Mycobacterium intracellulare* in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Keun-Woo Park, M.D.<sup>1</sup>, Hyun-Hee Kwon, M.D.<sup>1</sup>, Seung-Hie Chung, M.D.<sup>1</sup>, Kyung Chan Kim, M.D.<sup>1</sup>

Jung-Yoon Choe, M.D.<sup>1</sup> and Young Hwan Lee, M.D.<sup>2</sup>

Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Department of Radiology<sup>2</sup>, Catholic university of Daegu, School of Medicine, Daegu, Korea

Nontuberculous mycobacteria are ubiquitous organisms that are frequently present in the water, soil and animal reservoirs. Nontuberculous mycobacterial infections of the musculoskeletal system are rare and usually associated with predisposing factors, such as prior joint disease, trauma, use of intraarticular or oral corticosteroids, or an immunocompromised state. A sixty five-year-old patient with rheumatoid arthritis was hospitalized due to swelling on the left wrist. *M. intracellulare* was cultured from the aspirated joint fluid. The patient was successfully treated with clarithromycin, ethambutol, and rifampin. We report this case with review, emphasizing high suspicion for nontuberculous mycobacterial infection in patients with predisposing risk factors.

**Key Words** : Tenosynovitis, Nontuberculous mycobacterial infection, Rheumatoid arthritis

### 서론

비결핵성 미코박테리아는 흙, 물 등 자연계와 동물에 흔하게 존재한다(1). 비결핵성 미코박테리아에 의한 근골격계 감염은 드물고, 진단이 지연되는 경우가 많으며, 대개 기저관절질환, 외상, 스테로이드 복용이나 관절강 내 주사, 면역저하 상태 등과 관련된다(2). 저자들은 류마티스 관절염 환자에서 발생한 *Mycobacterium intracellulare*에 의한 관절염을 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증례

**환자** : 장○자, 여자, 65세

**주소** : 왼쪽 손목의 통증 및 부종

**현병력** : 환자는 내원 5년 전부터 류마티스 관절염으로 진단받고 소량의 부신피질호르몬(triamcinolone 2 mg/day), 비스테로이드성 항염제, sulfasalazine, methotrexate 등으로 치료받고 있었으며, 4년 전 왼쪽 손목의 부종이 발생하여 수차례 배액 및 관절강 내 스테로이드 주사를 시행하였으나 증상의 호전이 없어 화농성 관절염으로 의심하고 항생제 치료를 시작하였다. 이 당시 관절액 그람 염색과 배양검사서 발견되거나 배양된 세균은 없었으며 결핵균 도말검사와 배양검사로 음성이었다. 6주간의 항생제 치료에도 호전이 없어 활막 절제술 및 조직검사를 시행하였고, 조직검사서 활막의 만성 염증 소견 및 육아종이 보여 경험적 항결핵제 치료(isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide)를 시작하였다. 항결핵제 복용 후 왼쪽 손목의 부종 및 통증은 호전을 보여 12개월간 항결핵제를 유지하였다. 이후 류마티스 관절염으로 외래 추적 관찰 중 1년 2개월 전부터 왼쪽 손목의 통증 및 부종의 재발로 내원하였다.

Submitted 5 September, 2006, accepted 17 January, 2007

Correspondence : Jung-Yoon Choe, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu, School of Medicine, 3056-6 Daemyung 4-Dong, Namgu, Daegu 705-718, Korea

Tel : +82-53-650-4037, Fax : +82-53-629-8248

E-mail : jychoe@cu.ac.kr.

**과거력 및 가족력** : 특이 사항 없음.

**사회력** : 농부

**이학적 소견** : 내원 당시 혈압, 맥박, 호흡수, 체온 등 활력 징후는 모두 정상이었다. 만성 병색을 보였고 경미한 월상안 및 피부 위축이 관찰되었으나 두경부, 흉부, 복부 진찰에서 특이 소견은 없었고 림프절 종창도 관찰되지 않았다. 왼쪽 손목 및 주위 연조직의 부종 및 압통이 있었고 양측 손의 원위지관절에서 골관절염으로 인한 변형이 보였다(Figure 1).

**검사실 소견** : 말초 혈액 검사에서 백혈구  $5,000/\text{mm}^3$ , 혈색소  $11.4 \text{ g/dL}$ , 혈소판수  $889,000/\text{mm}^3$ 이었고, 적혈구 침강속도  $6 \text{ mm/hr}$ 와 C-반응단백  $1.6 \text{ mg/L}$ 로 혈소판 증가 외에는 정상 소견 보였다. 생화학 검사 결과 혈청 총단백  $6.4 \text{ g/dL}$ , 알부민  $4.0 \text{ g/dL}$ , 총 빌리루빈  $0.4 \text{ mg/dL}$ , AST/ALT  $14/16 \text{ IU/L}$ , 혈액요소질소  $14.8 \text{ mg/dL}$ , 크레아티닌  $0.9 \text{ mg/dL}$ 으로 모두 정상이었고 면역학 검사에서 류마티스 인자는 음성이었으며, 항핵항체 및 HIV 항체는 음성이었다. 좌측 손목관절에서 뽑은 활액에서 백혈구  $20\text{--}30/\text{고배율}$ (중성구 70%), 적혈구  $20\text{--}30/\text{고배율}$ 이었으며 그람염색 및 배양검사는 모두 음성이었다. 관절액의 항산성 염색에서 결핵균은 발견되지 않았으나 8주 간 Ogawa 배지에 배양한 결과 *Mycobacterium intracellulare*가 동정되었다. 동정 방법은 Ogawa 배지에서 자란 집락으로부터 RNA의 중합효소의 B-subunit을 암호화하고 있는 *rpoB* 유전자의 다형성 부위를 이용한 PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism)을 사용하였다.

**방사선 소견** : 흉부 방사선 검사는 정상이었으며, 손목 단순 방사선 사진에서 좌측 손목 관절의 척골과 수근골의 미란 및 원위 요골의 골파괴와 분절을 볼 수 있었다



**Figure 1.** Deformity of DIP joint and left wrist swelling are seen.

(Figure 2). 손목 관절의 MRI 사진에서는 활막 증식, 활액 저류, 골수염의 소견이 있었으며, 두꺼워진 활막의 조영 증강 소견을 볼 수 있었다(Figure 3).

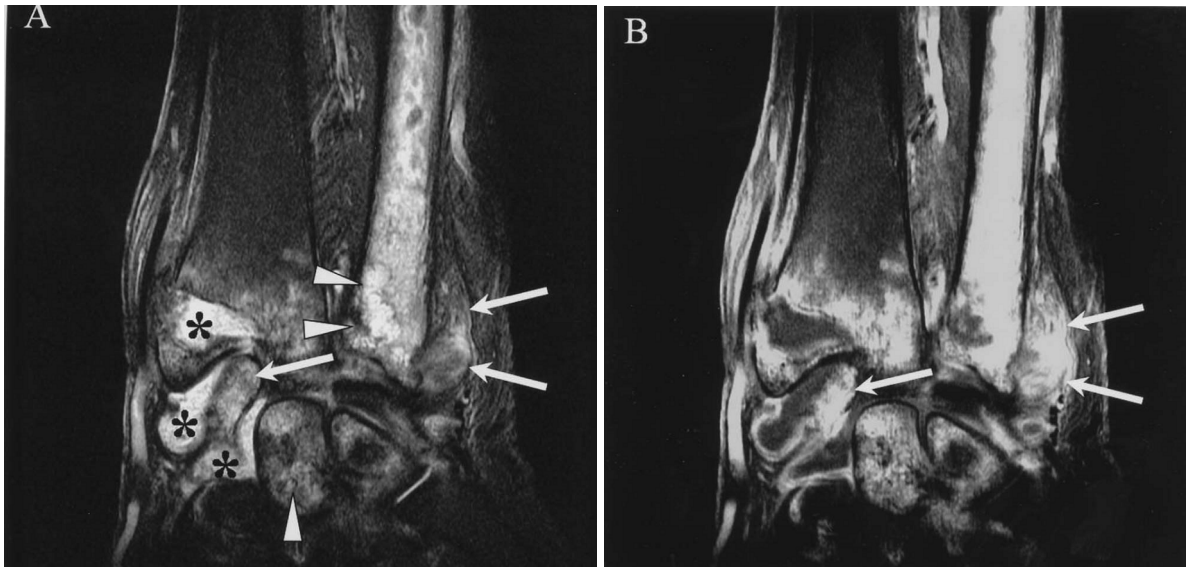
**치료 및 경과** : 치료는 3차 요법으로 clarithromycin  $1,000 \text{ mg}$ , rifampin  $600 \text{ mg}$ , ethambutol  $1,000 \text{ mg}$ 을 복용하도록 하였고 추적 관찰상 증상의 호전을 보였다. 1년이 지난 현재까지 추적 관찰하며 치료중으로 18개월 치료 후 치료 종결 계획이다.

## 고 찰

비결핵성 미코박테리아에 의한 가장 흔한 감염은 주로 호흡기 감염과 임파선염이다. 면역 저하 환자에서는 파종성 감염이 생길 수 있으며 본 예에서와 같이 국소적으로 폐외감염의 형태로 나타날 수 있다. 다양한 종류의 비결핵성 미코박테리아에 의한 근골격계 감염이 보고되고 있으나 그 중 *M. marium*이 가장 흔하며 *M. kansasii*가 그 다음이다(3). 이 외에도 *M. avium* complex 등 여러 종류의 비결핵성 미코박테리아에 의한 근골격계 감염이 대부분 증례로 보고되고 있다(4-6). 류마티스 관절염이 있던 본 환자에서 손목관절에 *M. intracellulare*에 의한 감염이 확인되었다. 비결핵성 미코박테리아의 국소적 감염은 면역 저하 환자에서 주로 발생하며 점차 증가하는 양상이고(2, 7), 다양한 임상증상을 보일 수 있다. 외상, 스테로이드 주사, 수술, 이물질의 주입 등에 의해서 주로 감염되고(7), 면역력이 저하된 경우에는 전신으로 파종되거나 병의 진행이 빠르다. 사람 간의 직접 감염은 거의 없으므로 격리할 필요는 없다. 비정형 미코박테리아에 의한 감염은 모든 연령대에서 발생하며 성별에 따른 차이는 없다(8).



**Figure 2.** Radiograph in anteroposterior projection of left wrist reveals osteolysis with fragmentation of distal radius and erosions in the distal ulna and carpal bones.



**Figure 3.** (A) Coronal fat-saturated fast spin-echo T2-weighted MR image shows synovial proliferation (arrows), synovial fluid collection (asterisks), osteomyelitis (arrowheads), and bony fragmentation. (B) Coronal gadolinium-enhanced fat-saturated spin-echo T1-weighted MR image shows enhancement of thickened synovium (arrows).

비결핵성 미코박테리아에 의한 관절염은 활액 또는 활막의 배양에 의한 확인이 진단과 치료에 필수적이다(9). 이 때문에 진단이 늦어져 증상의 발현부터 정확한 진단까지의 평균 기간은 1년 정도이다(10). 전신적 발열을 동반하지 않고 적혈구 침강속도와 C-반응단백도 대부분 정상이며(11), 본 예에서도 류마티스 관절염도 안정적인 상태에서 손목의 종창이 지속됨에도 불구하고 적혈구 침강속도와 C-반응단백과 같은 급성기반응물질이 모두 정상이었다. 불확실한 진단으로 인해 불필요한 수술적 처치가 가해질 수 있고, 항생제, 경구용 항염증 약물, 스테로이드 주사제의 초기 치료는 진단을 지연시킨다(12).

치료는 아직 확실히 정립되지 않았지만 감염 조직의 수술적 제거가 치료에 도움이 될 수 있다(7, 10). *M. avium* complex 감염증의 적절한 약물 요법에 대해서는 아직 정립되어 있지 않지만 대부분 macrolide를 기본적으로 선택하는데는 의견의 일치를 보이고 있다. 문제는 macrolide 단독으로 치료했을 경우 macrolide에 대한 저항성이 발생할 수 있다는 점이다. 최근의 연구들은 이러한 macrolide 저항성을 막고 재발율을 줄이기 위해 ethambutol과 rifampin 또는 rifabutin을 병합 요법으로 사용하는 것이 효과적이었다고 보고하고 있다. 이러한 병합 요법시에는 clarithromycin과 rifampin의 상호작용으로 약제 독성이 증가할 수 있으므로 주의가 필요하다(13, 14). 약물 요법의 기간은 확립되지 않았으나 감염 부위의 상태와 환자의 면역 상태에 따라 다르며 18-24개월이 추천된다(2).

본 환자에서 발생한 *M. intracellulare*에 의한 관절염은 스테로이드 복용이나 관절강 내 주사와 관련이 있을 것으로 생각되며, 농사일에 의한 외상과의 연관성도 배제할 수 없다. 류마티스 관절염 환자에서 지속적이고 호전되지 않는 관절의 부종이나 동통이 있는 경우 드물지만 비정형 미코박테리아 감염도 고려해야 하며, 경우에 따라 활막의 조직검사 및 미코박테리아 배양 검사도 필요할 것으로 생각된다. 본 저자들은 류마티스 관절염 환자에서 발생한 *M. intracellulare*에 의한 관절염을 확인하였고 수술적 치료 없이 내과적 치료만으로 호전되었음을 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 요 약

비정형 항산균에 의한 근골격계 감염은 매우 드물며, 진단이 지연되는 경우가 많다. 저자들은 류마티스 관절염 환자에서 수차례 스테로이드 주사 후에 생긴 *M. intracellulare*에 의한 관절염을 진단하고 수술적 치료없이 약물 치료만으로 좋은 결과를 보인 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Falkinham JO 3rd: *Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria*. Clin Microbiol Rev 9: 177-215, 1996

- 2) Zenone T, Boilbieux A, Tigaud S, Fredenucci JF, Vincent V, Chidiac C, Peyramond D: *Non-tuberculous mycobacterial tenosynovitis: a review. Scand J infect Dis* 31:221-28, 1999
- 3) Neviaser RJ: *Tenosynovitis. Hand Clin* 5:525-31, 1989
- 4) Walz BH, Crosby LA: *Mycobacterium avium-intracellulare infection of the knee joint. Case report. Am J Knee Surg* 8:35-7, 1995
- 5) Lefevre P, Gilot P, Godiscial H, Content J, Fauville-Dufaux M: *Mycobacterium intracellulare as a cause of a recurrent granulomatous tenosynovitis of the hand. Diagn Microbiol Infect Dis* 38:127-9, 2000
- 6) Anim-Appiah D, Bono B, Fleegler E, Roach N, Samuel R, Myers AR: *Mycobacterium avium complex tenosynovitis of the wrist and hand. Arthritis Rheum* 51:140-2, 2004
- 7) Hellinger WC, Smilack JD, Greider JL Jr, Alvarez S, Trigg SD, Brewer NS, Edson RS: *Localized soft-tissue infections with Mycobacterium avium/Mycobacterium intracellulare complex in immunocompetent patients: granulomatous tenosynovitis of the hand or wrist. Clin Infect Dis* 21:65-9, 1995
- 8) Pitchenik AE, Fertel D, Bloch AB: *Mycobacterial disease: Epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. Clin Chest Med* 9:425-41, 1988
- 9) Toussirof E, Chevrolet A, Wendling D: *Tenosynovitis due to Mycobacterium avium intracellulare and Mycobacterium chelonae: report of two cases with review of the literature. Clin Rheumatol* 17:152-6, 1998
- 10) Kozin SH, Bishop AT: *Atypical Mycobacterium infections of the upper extremity. J Hand Surg [Am]* 19:480-7, 1994
- 11) Gunther SF, Levy CS: *Mycobacterial infections. Hand Clin* 5:591-98, 1989
- 12) Mateo L, Rufi G, Nolla JM, Alcaide F: *Mycobacterium chelonae tenosynovitis of the hand. Semin Arthritis Rheum* 34:617-22, 2004
- 13) Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Phillips P, Salit I, Walmsley SL, Fong IW, Gill MJ, Rachlis AR, Lalonde RG, Fanning MM, Tsoukas CM: *A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. N Engl J Med* 335:377-83, 1996
- 14) Benson CA, Williams PL, Currier JS, Holland F, Mahon LF, MacGregor RR, Inderlied CB, Flexner C, Neidig J, Chaisson R, Notario GF, Hafner R: *AIDS Clinical Trials Group 223 Protocol Team: A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis* 37:1234-43, 2003