

□ 증 례 □

Nocardiosis 1예

경희대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*

김정희 · 윤기현 · 유지홍 · 강홍모 · 서진태*

= Abstract =

A Case of Nocardiosis

Jeong Hee Kim, M.D., Ki Heon Yoon, M.D., Jee Hong Yoo, M.D.

Hong Mo Kang, M.D. and Jin Tae Suh, M.D.*

Department of Internal Medicine and Clinical Pathology* College of Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea

Nocardiosis is an acute, subacute or chronic infection, which usually introduced through the respiratory tract resulting pneumonia, and may develop a disseminated infection, especially subcutaneous abscess and/or CNS infection. It is usually affects the immunocompromized host and may be fatal unless early diagnosis and adequate treatment are performed.

There have been only several case reports of nocardial infection in Korea. Nocardiosis is so unfamiliar to many physicians that may be misdiagnosed as pneumonia, tuberculosis, or neoplasm.

We have experienced a case of nocardiosis from a patient who had been treated as pneumonia and tuberculosis at first. The 57-year-old male patient had fever, chill, dyspnea and blood tinged purulent sputum for 20 days. Under the impression of bacterial pneumonia, broad spectrum antibiotics were administered for more than 3 weeks without clinical improvement. Although antituberculous drugs began to be administered after acid fast bacilli were found in bronchial aspirate by bronchoscopy, the nocardial infection was suspected due to no clinical response toward antituberculous therapy and the occurrence of multiple subcutaneous abscesses on scalp. The diagnosis was made by modified Ziehl-Neelson stain and culture of the sputum and pus. *Nocardia asteroides* was identified. After 25 days of trimethoprim-sulfamethoxazole treatment, the patient was much improved and discharged.

Key Words: Nocardiosis; *nocardia asteroides*

서 론

Nocardiosis는 대부분이 폐의 감염으로 시작되어 뇌 또는 피하조직으로 혈행성 전이를 일으킬 수 있는 급성, 아급성 또는 만성 세균성 감염이다. 대개 면역기전에 이상이 있는 사람에서 발생하며, 이 경우에는 급성 경과를 밟을 수 있으므로 조기에 진단하여 적절한 치료를 하지 않으면 사망할 수도 있다.

1974년 이전까지는 전세계적으로 보고가 드물었으나 근래에 와서 면역억제제의 광범위한 사용과 임상가들의 이 질환에 대한 인식의 증가로 미국에서만 연간 500~1000명의 새로운 환자의 발생이 보고될 정도로¹⁾ 빈도가 증가하고 있는 추세이다. 그러나 국내에서는 1974년 고등²⁾이 *Nocardia* 균주의 첫 분리 사례를 보고한 이래 임상보고가 희귀하여 다수의 임상가에게 익숙치 못한 질환이다.

저자들은 폐렴의 증세를 보이고 결핵이 의심되었던 환

자의 객담과 두피 농양에서 *Nocardia asteroides*가 분리
 동정된 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고
 하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○준, 남자, 57세.

주 소 : 호흡곤란, 화농성 객담.

현병력 : 환자는 10년전에 시멘트 운반화물차를 3년간
 운전했던 경력이 있었으며, 3년전 호흡곤란이 있어 개인
 병원에서 촬영한 흉부 X선 소견상 진폐증이 의심되었으
 나 자세한 검사나 치료를 받지 않고 지내오던중, 20일전
 부터 고열, 오한과 함께 호흡곤란, 혈액이 섞인 화농성
 객담, 20일간 10 kg의 체중 감소가 있어서 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

개인력 : 직업-운전자.

음주-10년간 매일 소주 1병.

흡연-30년간 매일 담배 1갑.

이학적 소견 : 내원시 혈압 140/90 mmHg, 맥박수
 123회/분, 호흡수 30회/분, 체온 38°C였으며 의식은 명
 료하였고 급성 병색의 소견을 보였다. 피부에 종창이나
 결절은 없었고, 경부 강직이나 임파절 종대도 없었으며,
 황달이나 빈혈의 소견은 없었다. 청진상 양쪽 전폐야에
 서 수포음이 청진되었고, 심음은 빈맥의 소견은 있었지
 만 잡음은 없었다. 복부는 이완되어 있었고, 간비장 비
 대의 소견은 없었다. 신경학적인 이상소견도 없었다.

검사실 소견 : 일반 혈액 검사상 백혈구 23,000/mm³
 (중성구 80%, 임파구 16%, 단핵구 4%), 적혈구 429
 만/mm³, 혈색소 13.9 g/dl, 혈소판 32만/mm³이었고,
 일반 소변검사와 대변검사는 정상소견이었다. 혈액 화
 학적 검사상 총단백 6.3 gm/dl, 알부민 2.4 gm/dl로 저
 알부민혈증을 보였고 총콜레스테롤 84 mg/dl로 역시 저
 하되어 있었다.

SGOT/SGPT는 39/29 IU/L로 정상범위였고, alka-
 line phosphatase가 155 IU/L로 약간 증가되어 있었
 다. 흉부 X선 촬영 결과 좌측 폐하엽의 대부분을 차지하
 는 심한 염증성 침윤이 관찰되어 폐렴이나 폐농양이 의
 심되었다(Fig. 1). 제 20병일째 실시한 흉부전산화단층
 촬영상 좌측 폐하엽의 염증성 침윤은 다양한 크기의 공
 동으로 이루어져 있어 건락성 폐렴(caseous pneumo-
 nia)을 의심케 하였다(Fig. 2).

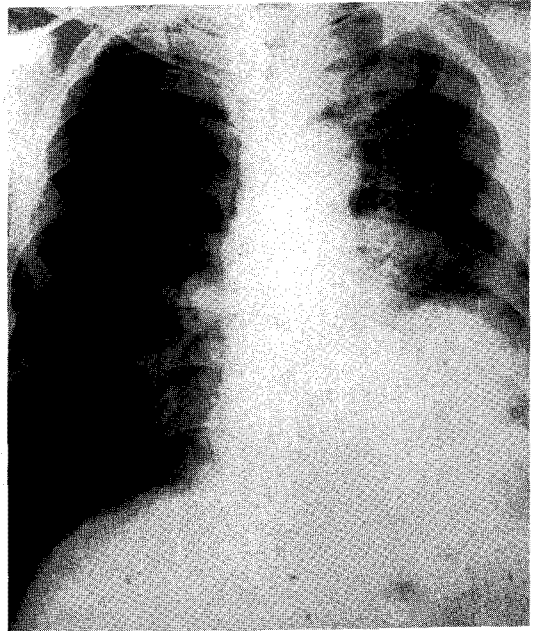


Fig. 1. Film of the chest obtained at admission reveal patchy infiltrations on left lower lung field.

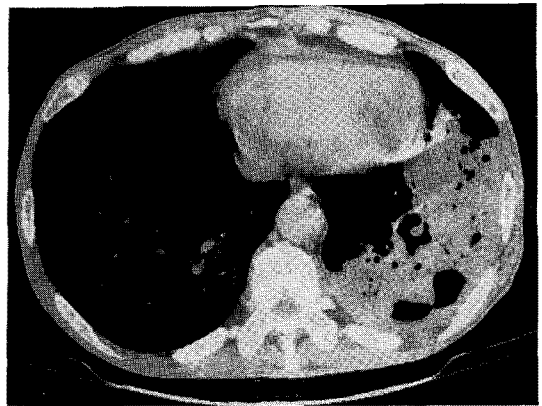


Fig. 2. Chest CT taken 13 days after admission shows consolidation of left lower lobe with multiple, variable sized cavities.

임상 경과 : 입원 당일부터 고열과 화농성 객담, 흉부
 X선상 폐렴의 소견이 있어 광범위 항생제(penicillin과
 tobramycin)투여와 함께 결핵균 및 일반 세균에 대한
 객담 도말 및 배양검사를 시행하였으나 모두 음성이었
 다. 항생제의 투여에도 환자의 증상 및 추적 시행한 흉
 부 X선 소견의 변화가 없어서 제 6병일째 항생제를
 cefazolin, amikacin, clindamycin으로 바꾸었으며,

제 17병일부터는 cefazolin을 piperacillin으로 대체하였으나 호전되지 않았다. 제 13병일에 기관지내시경을 시행하였는데 기관지내에 비정상적인 종괴는 관찰되지 않았고 화농성 분비물이 다량 흡입되었다. 흡입한 객담의 도말검사에서도 AFB 음성이었고 배양검사에서도 병원체가 발견되지 않았다. 그러나 제 23병일에 다시 시행한 기관지 내시경검사시 흡입한 객담의 도말검사상 AFB 양성으로 밝혀져 결핵으로 진단하고 제 25병일부터 항생제 투여를 중단하고 항결핵 약제(Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide)를 투여하기 시작하였다. 그러나 12차례의 객담도말검사중 단 한



Fig. 3. Multiple abscesses were developed on scalp, at the 20 days after admission.

번만 AFB 양성으로 나온 점, 제 20병일부터 환자의 두피에 발생된 농양(Fig. 3)과의 연관성, 항생제 및 항결핵제 투여에도 호전이 없는 점을 고려하여 임상적으로 nocardiosis를 의심하고 객담과 두피농양에서 채취한 검체를 다시 그람염색하여 그람양성의 균사성의 간균을 관찰하였으며(Fig. 4), modified Ziehl-Neelson염색에서 사상형으로 분지되는 약 항산성의 병원체를 발견하였다(Fig. 5).

Sabouraud's dextrose agar 와 Muller-Hilton배지에 의한 배양결과 *Nocardia*의 성장이 있었으며 동정결과 *Nocardia asteroides*로 규명되어 제 31병일째부터 Trimethoprim-sulfamethoxazole (septrim)의 투여를 시작하였다. Septrim투여후 1주일째부터 고열이 사라지고 증상의 호전이 보였으며 제 53병일(septrim투여 23일째)에 흉부 X선소견(Fig. 6)도 현격한 호전을 보여 의뢰에서 추적관리하기로 하고 퇴원하였다.

고 안

*Nocardia*는 1888년 Nocard가 소의 농액에서 최초로 분리하여 명명하였으며, 사람에서는 1890년 Eppinger에 의해 폐질 환 및 뇌농양의 소견을 보이는 pseudotuberculosis syndrome환자의 뇌농양 조직에서 배양하여 처음 보고되었다⁸⁾.

초기에는 진균학 분야에서 취급되었으나, 현재는 기

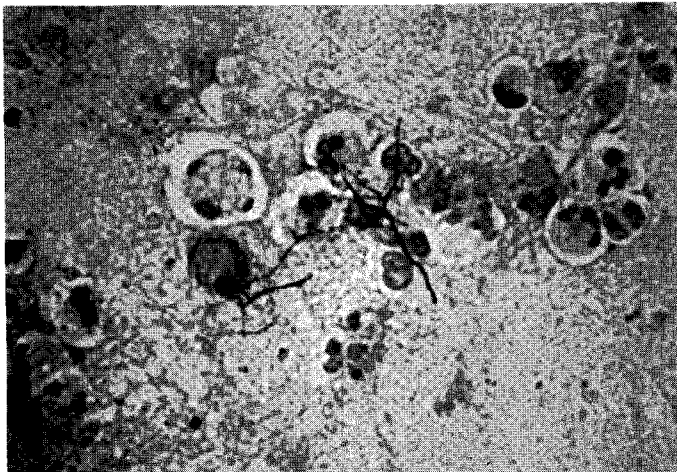


Fig. 4. Gram-staining of pus ($\times 1000$) shows branching hyphae of G(+) bacilli.

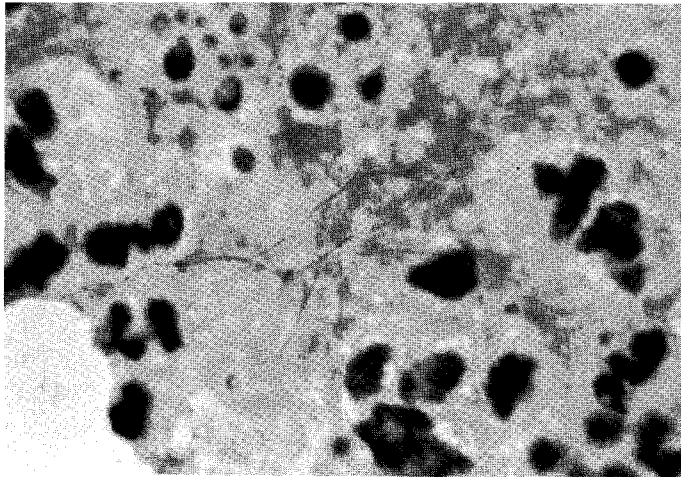


Fig. 5. Modified Ziehl-Neelson staining of sputum ($\times 1000$) shows weak acid-fast bacilli.

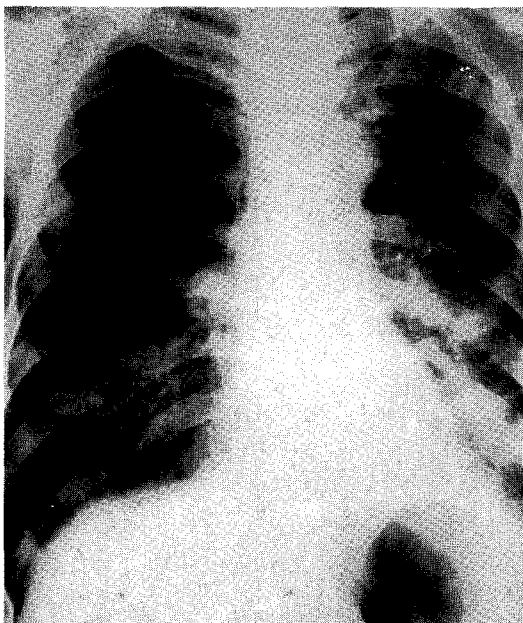


Fig. 6. Left lower lobe infiltrates were improved after 25 days of trimethoprim-sulfamethoxazole treatment.

질의 직경이 1micron이하, PAS(Periodic Acid Schiff)염색에 음성, sterol free인 세포막, sulfonamide등의 항진균성 작용이 없는 항생제에 대한 감수성 등의 특성으로 인하여 진균양 세균(fungus like bacteria)으로 알려져 있다^{2,3,9)}.

*Nocardia*의 분류학적 위치는 *Actinomycetes* 목 (order)중 *Nocardiaceae* 과 (family)에 속하며 이 *Nocardiaceae*는 다시 *Nocardia*와 *Actinomadura*의 속 (Genus)으로 나뉘고 *Nocardia*속에 속하는 종으로는 *asteroides*, *brasiliensis*, *carviae*가 있으며 이중에 주로 인체에 감염을 일으키고 독성이 많은 것이 *N. asteroides*로 폐렴과 전신적 파급을 일으킨다⁹⁾.

*Nocardia*는 호기성의 그람 양성균으로 약 항산성을 가지며 *Actinomyces*와 모양이 비슷하면서도 혐기성이 아니어서 호기성 Actinomycosis로 불리우기도 하였었다. *Nocardia*는 호기성이고 필요한 영양분도 적어서 일반적이고 비선택적인 배지에서 잘 자라며, 진균 배지에서는 진균분리를 위하여 포함된 항생제에 의하여 배양이 억제되어 자라지 않는다. Sabouraud 한천배지나 혈액한천 배지에서는 잘 자란다. 그러나 객담등의 혼합된 검체의 배양에서는 특징적인 집락을 보이는데 2~4주의 시일을 요한다. 따라서 2일간만 실시하는 일반적인 방법으로는 발견하지 못하는 수가 많다. 항산성은 *Mycobacterium tuberculosis*보다 약하여 acid-alcohol 용액에 탈색되므로 1% sulfuric acid를 쓰는 modified Ziehl-Neelson 염색법을 사용하면 관찰이 가능하다. *Nocardia*는 도말 검사와 배양검사에서 동시에 발견할 수 있는 경우가 1/3 정도밖에 되지 않아 반복적인 검사가 필요하다.

*Nocardia*의 감염은 주로 호흡기를 통해 이루어지며, 간혹 외상부위로 침입하여 피부 또는 각막등에 감염을

일으키거나, 충수나 치훈 등에 감염을 일으키기도 한다. 환자로부터의 직접 전염은 없다고 알려져 있다⁸⁾.

Nocardiosis는 주로(85%) 면역결핍환자에서 기회감염으로서 발생하며 주된 기저질환으로 임파망상성신생물, 폐포단백증, 천포창, 루프스, 천식, 사구체신염, Whipple씨병, Good-Pasture 증후군, 혈관염, 쿠싱씨병, 간경변증, 혈전전색증, 폐양성 대장염, 기관지확장증, 결핵, 탄분증(anthrasicosis), 유육종증, Paget씨병 등이 있고 부신피질호르몬 장기복용자, 장기이식환자, 만성알콜중독증 환자에서도 발생할 수 있으며 최근에는 AIDS환자에서의 감염이 증가하고 있다. 나머지 15%는 선형질환이 없이도 발생이 가능하다^{2,8)}.

역학적으로 볼때 외국의 경우 그 보고가 점점 늘고 있어 미국에서는 1976년 한해에 500~1000명의 새로운 이환자가 생긴다고 보고되었다⁷⁾. 국내에서는 1974년 고등¹⁾이 결핵 환자들의 객담에서 *Nocardia*의 균주를 분리한 보고가 있었고, 1975년 석등⁴⁾이 급성 임파구성 백혈병 환자의 피부농양에서 *N. brasiliensis*를 분리하였으며, 1979년 안등⁵⁾에 의한 *N. asteroides* 농양 2예와 1987년 김등²⁾에 의한 피부 병변을 동반한 전신파종형 1예, 1989년 김등⁶⁾에 의한 Nocardiosis 2예, 1990년 라등³⁾에 의한 계속적 복막투석 환자에서 발생한 *Nocardia* 복막염 1예의 보고와 같이 몇몇 증례보고만 있는 정도로 드물다.

성별 발생분포를 보면 Muiray¹⁰⁾ 등은 남자환자가 70%를 차지한다고 보고하였으며, 다른 보고들에서도 남자에서 2배정도 빈도가 높다고 하였다^{7,12)}. 연령별 분포는 생후 4개월부터 그 보고가 있으나¹¹⁾ 대부분이 21~50세 사이에 발생한다고 보고하였다¹⁰⁾. 가장 흔한 임상양상은 폐렴으로, 서서히 진행되는 기침과 발열, 그리고 화농성 또는 점액성 객담이 그 초기 증세이며 객담은 녹색일 수도 있고 혈액이 섞인 혈담일 수도 있다. 그 외의 비특이적인 증상으로는 식욕부진, 체중감소, 흉막염성 흉통(pleuritic chest pain) 등이 있을 수 있다. 흉부 X선 소견상 기관지 폐렴에서 대엽성 폐렴으로 진행하여, 공동 형성이나 늑막 침범도 흔하다. 25% 이상에서 농흉이 발생되며, 석회화나 육아형성은 드물다. 파종성 감염이 50%에서 발생하는데 주로 피하농양을 형성하거나 중추신경을 침범하여 뇌농양, 뇌막염, 뇌실염 등을 일으키며, 그 외에 신장등의 다른 장기에도 전이병소가 생길 수 있다. *Nocardia* 폐렴은 경우에 따라서 결핵이나 신생

물, 또는 폐농양으로 오인되기도 한다. Nocardiosis는 완화와 악화가 반복되는 것이 특징이며 고위험 환자군(high risk group)에서 연부조직 종창이나 농양, 중추신경계 증상의 발현, 재발성 결막염, 만성 혹은 아급성 폐렴이 나타날 때 의심하여야 한다.

진단은 상기의 특징적인 증상 및 증후와 아울러 농양이나 조직 및 분비물에서 *Nocardia*균을 발견하는 것이 외에, hemagglutination 및 precipitating antibody에 의한 진단방법이 동물 실험에서 입증되었으며, 보체고정항체 검사(complement fixation test)는 민감도는 높지만 leprosy, tuberculosis, actinomycosis 등에서 위양성 반응이 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다. 최근에 55 kilodalton의 반정제(semipurified)된 항원을 사용한 western blot 분석이나 EIA (enzyme immunoassay)로 *Nocardia*균을 진단했을 때 민감도가 높고 다른 균종과의 교차반응이 없다는 보고가 있어 고무적이다^{12~14)}. Nocardiosis는 대부분 만성 경과를 취하고 배양검사에서도 균주가 서서히 자라기 때문에 특별한 관심을 가지지 않으면 놓치기 쉬워 조기진단이 어려우며 특히 유사한 흉부 X선 소견과 항산성을 가지는 특징으로 인하여 *Mycobacterium*이나 *Actinomycetes*에 의한 폐렴과 폐농양과의 감별에 유의해야 한다. 본 예에서도 폐농양 및 결핵으로 오인되어 입원후 1달이 지나서야 균주의 분리가 이루어졌음을 볼 때 진단의 어려움을 실감할 수 있다. 그러므로 임상가의 이 질환에 대한 인식과 균도말검사 및 배양검사상 주의깊은 관찰이 필요하겠다.

Nocardiosis의 치료는 항균제 요법과 수술적 처치로 이루어지는데 항균제로는 1944년 sulfonamide의 효과가 증명된 이래 치료의 1차 선택제로 사용되어 왔으며, 최근에는 trimethoprim-sulfamethoxazole이 1차 선택제로 사용되고 있다¹⁶⁾. 대체 약제로는 amoxicillin-clavulanic acid가 있으며, erythromycin-ampicillin, sulfonamide-ampicillin, ampicillin-cloxacillin 등의 상승작용이 보고되었다. trimethoprim-sulfamethoxazole과 병용시 in vivo 및 in vitro에서 효과가 입증된 제제로 imipenem, amikacin, ampicillin 등이 있다¹⁷⁾. 약의 용량은 sulfonamide제제의 경우 정상 신기능의 성인에서는 병의 경중에 따라 1일 6~12g을 4~6번에 나누어 투여하며, 혈중농도는 100~150 g/ml를 유지하는 것이 좋다. 치료 기간은 6개월에서 12개월간 사용해야 한다는 보고가 있다⁹⁾. 수술적 처치로 외과적 절

제 및 배농이 세균성 농양에서처럼 치료에 큰 도움이 되며, 중추신경의 농양이 계속 커지거나 항생제요법에 효과가 없을 때 시행하는 것이 좋다. 기존질환에 대하여 면역억제제를 사용해야 하는 경우에 적절한 항균제 요법과 병용하여도 치료에 큰 지장은 없다고 한다.

예후에 있어서 사망율은 sulfonamide제제의 도입전에는 75%로 매우 높았으나 현재는 전체 사망율이 50%에 이른다고 하며⁹⁾ 기존질환이 없고 호흡기에 국한된 경우에 사망율은 15%정도라고 보고되었다⁸⁾. Persant 등¹⁵⁾에 의하면 급성 감염의 형태로 온 후 증상이 3주 정도 지속되는 경우, 부신피질호르몬제나 항암제 사용시, 쿠싱씨병이 기존질환으로 있는 경우 그리고 전신적 파종이 있는 경우에 사망율이 높다고 하였고, 특히 부신피질 호르몬제의 사용여부가 사망율에 큰 영향을 미친다고 하였다. 사망원인은 패혈증, 뇌농양, 폐렴, 기존질환의 악화등이라고 하였다.

요 약

저자들은 57세 남자환자에서 전형적인 Nocardiosis의 임상상을 보이고 객담 및 피부 농양에서 *Nocardia asteroides*가 분리 동정된 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) 고준명, 김준걸, 이정우, 이일선, 이원명 : 결핵병동 입원환자 객담에서 분리한 *Nocardia*속의 동정과 약제 감수성에 관한 실험. 최신의학 17:1257, 1974
- 2) 김종진, 정진민, 신완식, 강문원, 한경자, 전성주 : *Nocardia asteroides* 1예 보고. 감염 19:57, 1987
- 3) 라동집, 최창현, 우준희, 박민선, 한동철, 이상구, 이희발 : 계속적 외래 복막투석 환자에서 발생한 *Nocardia* 복막염 1예. 감염 22:97, 1990
- 4) 석종영, 이재철, 이승훈 : *Nocardia brasiliensis*의 분리 및 생물학적 성상에 관하여. 대한미생물학회지 10: 25, 1975
- 5) 안용모, 정윤석, 이상영, 김병수, 이희수 : *Nocardia asteroides* 농양 2예. 대한병리학회지 10:25, 1975
- 6) 김성민, 김양수, 배현주, 신형식, 백경란, 최강원 : Nocardiosis 2예. 감염 1:217, 1989
- 7) Beaman BL, Burnside J, Edwards B, Causey W: Nocardial infections in the United States, 1972-1974. J Inf Dis 134:286, 1976
- 8) Lerner PI: *Nocardia* species. In Mandell GL, Douglas RG Jr., Bennet JE (Ed) Principles and practice of infectious disease, 2nd ed., p 1423, New York, A Wiley medical publication, 1985
- 9) Hoerprich PD: Infectious disease, 3rd ed., p 419, Philadelphia, Harper & Row, A Wiley medical publication, 1985
- 10) Muiray JF, Finegold SM, Froman S, Will DW: The changing spectrum of nocardiosis: A review and presentation of nine cases. Am Rev Resp Dis 83:315, 1961
- 11) Lampe RM, Bake CJ, Septimus EJ, Wallace RJ: Cervicofacial nocardiosis in children. J Pediatrics 99:593, 1981
- 12) Stevens DA: Clinical and clinical laboratory aspects of nocardial infection. J Hygiene (Lond) 91:377, 1983
- 13) Sugar AM, Schoolink GK, Stevens DA: Antibody response in human nocardiosis identification of two immunodominant culture-filtrate antigens derived from *Nocardia asteroides*. J Infect Dis 151:895, 1985
- 14) Angeles AM, Sargar AM: Rapid diagnosis of nocardiosis with an enzyme immunoassay. J Infec Dis 155: 292, 1987
- 15) Persant CA, Wiernik PH, Serpick AA: Factors affecting survival in nocardiosis. Am Rev Resp Dis 108:1444, 1973
- 16) Smego RA, Moeller MB, Gallis HA: Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for *Nocardia* infections. Arch Intern Med 143:711, 1983
- 17) Gobert ME, Aulicino TM, Dubouchet L, Silverman GE: Therapy of experimental cerebral nocardiosis with Imipenem, Amikacin, Trimethoprim-sulfamethoxazole, and Minocycline. Antimicrob Agents Chemother 30:270, 1986