

## 심장이식 환자에서 발생한 비결핵항산균 폐질환 2예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>호흡기내과학교실, <sup>3</sup>심장내과학교실

조정민<sup>1</sup>, 신미선<sup>1</sup>, 김주희<sup>1</sup>, 김민정<sup>1</sup>, 박현정<sup>1</sup>, 나희경<sup>1</sup>, 조경욱<sup>2</sup>, 김재중<sup>3</sup>, 심태선<sup>2</sup>

## Two Cases of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in Heart Transplant Recipients

Jung Min Jo, M.D.<sup>1</sup>, Mi Seon Shin, M.D.<sup>1</sup>, Joo Hui Kim, M.D.<sup>1</sup>, Min Jung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hyun Jung Park, M.D.<sup>1</sup>, Hee Kyung Na, M.D.<sup>1</sup>, Kyung Uk Jo, M.D.<sup>2</sup>, Jae-Joong Kim, M.D.<sup>3</sup>, Tae Sun Shim, M.D.<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Pulmonary and Critical Care Medicine, <sup>3</sup>Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Nontuberculous mycobacterial (NTM) diseases are increasing worldwide. However NTM lung disease in organ transplant recipients has been rarely reported. Here, we report 2 cases of NTM lung disease in heart transplant recipients. A 37-year-old man, who had undergone a heart transplant one year previous, was admitted to hospital due to a cough. Chest CT scan showed multiple centrilobular nodules in both lower lungs. In his sputum, *M. abscessus* was repeatedly identified by *rpoB* gene analysis. The patient improved after treatment with clarithromycin, imipenem, and amikacin. An additional patient, a 53-year-old woman who had undergone a heart transplant 4 years prior and who suffered from bronchiectasis, was admitted because of purulent sputum. The patient's chest CT scan revealed aggravated bronchiectasis; *M. intracellulare* was isolated repeatedly in her sputum. Treatment was successfully completed with clarithromycin, ethambutol, and ciprofloxacin. NTM lung disease should be considered as a potential opportunistic infection in organ transplant recipients.

**Key Words:** Mycobacteria, Atypical; Heart Transplantation; Lung Diseases

### 서 론

비결핵항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)과 나병균(*M. leprae*)을 제외한 마이코박테리아를 의미하며, 현재까지 약 120여 종 이상이 알려져 있다<sup>1</sup>. NTM 감염증은 폐질환, 림프절염, 피부/연조직/골감염증, 파종성 질환(disseminated disease) 등 네 가지 임상 증후군으로 분류되며, 낭성 섬유증(cystic fibrosis), 과민성 유사질환(hypersensitivity like-

disease), 장기이식 후 감염, 의료기관관련 질환(health care-associated disease) 등이 보고되고 있다<sup>2</sup>. 이 중 폐질환은 NTM 질환의 90% 이상을 차지하는 가장 흔한 형태로, 국내에서는 *M. avium-intracellulare* complex (MAC)와 *M. abscessus*가 가장 흔한 원인균이다<sup>3</sup>.

NTM은 후천성면역결핍증후군 환자에서 기회감염증의 중요한 원인균이며, 비후천성면역결핍증후군 환자에서도 다양한 폐질환을 일으킨다. 또한 고형장기이식 환자에서도 면역억제로 인하여 NTM 질환의 발생이 증가할 가능성이 있으나 그 보고가 드물며 국내에서는 전무한 상태이다<sup>4</sup>. 이에 본 저자들은 과거 결핵치료력이 없는 심장 이식 환자에서 발생한 NTM 폐질환 2예를 국내에서 처음 경험하였기에 보고하는 바이다.

Address for correspondence: **Tae Sun Shim, 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: 82-2-3010-3892, Fax: 82-2-3010-6968  
E-mail: shimts@amc,seoul.kr

Received: Mar. 16, 2010

Accepted: Apr. 21, 2010

## 증례

### 증례 1

**환자:** 최○○, 37세, 남자

**주소:** 3개월간의 기침

**현병력:** 1년 전 확장성 심근병증으로 심장이식수술을 받은 환자로 심장내과에서 면역억제제(methylprednisolone 12 mg/day, cyclosporine 250 mg/day, mycophenolate sodium 1,440 mg/day)를 복용하며 정기적인 추적관찰 중이었다. 약 3개월 전 발생하여 지속되는 기침을 주소로 호흡기내과로 내원하였다. 흰색 객담이 매일 한 숟가락 정도 배출되었으며 발열은 호소하지 않았다.

**과거력:** 결핵의 병력은 없었다. 약 30년 전부터 상악골 부비동염을 앓고 있었으며 비용종으로 이비인후과에서 수술예정이나 보류 중인 상태이다. 안지오텐신 전환효소 억제제는 복용하고 있지 않았다. 심장이식 전 흉부사진은

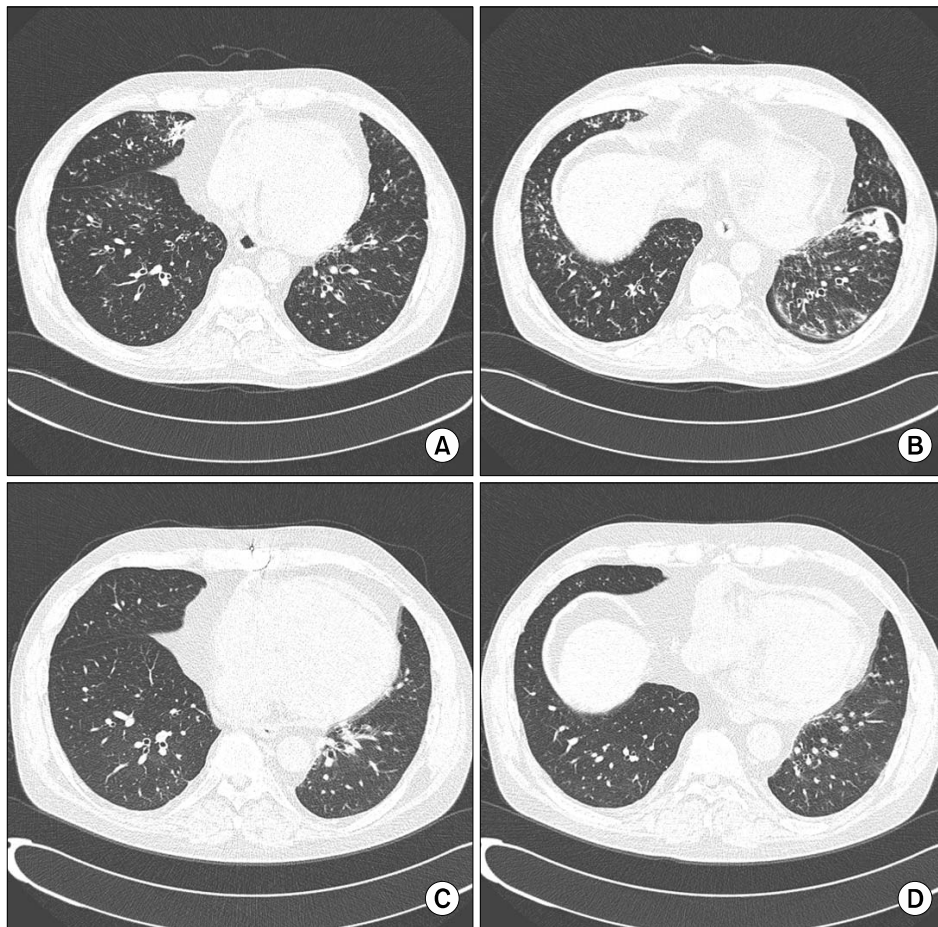
정상이었다.

**가족력:** 특이 사항 없었다.

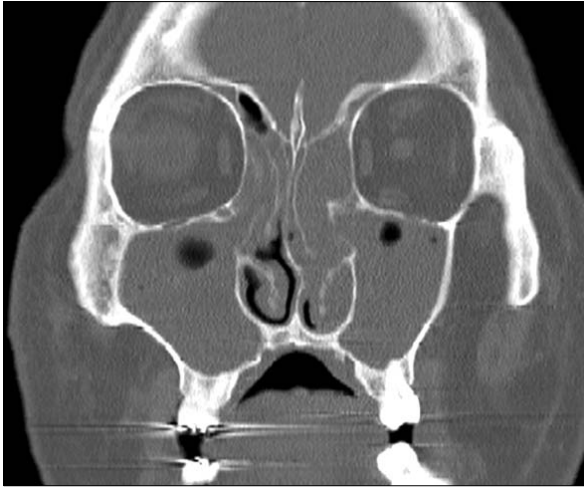
**사회력:** 과거에 소주를 2~3병/회, 3~4회/주의 빈도로 음주하였으나 10년 전 중단하였다. 과거 하루에 한 갑씩 약 20년간 흡연하였으나 10년 전 중단하였다.

**진찰 소견:** 내원 당시 혈압 110/73 mm Hg, 맥박수 85 회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였으며 의식은 명료하였다. 후비루는 관찰되지 않았으며 흉부 청진상 심음과 호흡음은 정상이었다. 복부 검사에서 이상 소견은 없었다.

**검사실 소견:** 일반혈액검사상 백혈구 13,800/mm<sup>3</sup> (중성구 88.5%, 림프구 6.4%), 혈색소 13.7 g/dL, 헤마토크리트 41.7%, 혈소판 220,000/mm<sup>3</sup>이었고 생화학검사에서 칼슘 9.4 mg/dL, 크레아티닌 1.5 mg/dL, 요산 7.3 mg/dL, 총단백 6.7 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 총빌리루빈 1.4 mg/dL, aspartate transaminase 19 IU/L, alanine transaminase 15 IU/L, alkaline phosphatase 57 IU/L, 콜레스테롤 182



**Figure 1.** HRCT scan showed multiple centrilobular nodules with branching linear opacity and bronchiectasis predominantly in both lower lobes (A, B). After treatment for *M. abscessus*, the lesions were resolved (C, D).



**Figure 2.** On OMU CT scan, severe sinusitis and polyposis were seen in both maxillary and ethmoid sinuses.

mg/dL, CRP 0.65 mg/dL이었다. 내원 전 cyclosporine 혈중농도는 568  $\mu\text{g/L}$  (trough), 1,332  $\mu\text{g/L}$  (peak)였으며, mycophenolate 혈중농도는 5.9  $\mu\text{g/mL}$ 였다.

**방사선 소견:** 단순 흉부 방사선촬영 및 흉부 전산화 단층촬영에서 주로 양폐하엽에 다발성 중심소엽성 결절들 (centrilobular nodules)이 선상(linear pattern)으로 관찰되었고 기관지확장증이 동반되었다(Figure 1A, B). 부비동 개구연합 전산화 단층촬영(ostiomaxillary unit computed tomography, OMU CT) 결과 심한 부비동염 및 용종증이 관찰되었다(Figure 2).

**기관지내시경 소견:** 기관지 내 종괴는 없었으나 점액성 분비물이 다량으로 관찰되어 내시경으로 분비물을 제거하였다. 경기관지 폐쇄점은 시행하지 않았다.

**치료 및 경과:** 5회 이상의 객담 및 기관지 세척액의 항산균 도말검사상 모두 양성(4+ /high power field)으로 폐결핵 추정 진단 하에 항결핵 치료를 시작하였다. 항산균 도말 양성인 객담 검체로 시행한 결핵균 중합효소 연쇄반응 검사가 음성이어서 NTM 폐질환을 의심하였으며 항산균 도말 양성 객담을 대상으로 반복 시행한 *mpoB* 유전자 중합효소연쇄반응-제한절편길이다형성 검사상 *M. abscessus*로 동정되었다. 하지만 객담 검체가 배양 중 반복하여 세균에 의한 오염으로 NTM을 동정 분리할 수 없었다. *M. abscessus* 폐질환으로 진단하고 clarithromycin (1,000 mg/day), cefoxitin (7,500 mg/day), amikacin (1,000 mg/day)으로 병합요법 치료를 시작하였다. Cefoxitin 투여 후 안구통증을 호소하여 imipenem (2,250 mg/day)으로 변

경하였으며 안구통은 호전되었다. 2주 치료 후 기침, 객담 등 증상이 호전되어 퇴원 후 clarithromycin (1,000 mg/day)와 amikacin (1,000 mg/day) 치료를 유지하였다. 치료 1개월째에 고질소혈증(크레아티닌 2.9 mg/dL)이 발생하여 amikacin을 중단하고 clarithromycin 단독으로 치료하였으며 총 7개월 치료 후 종료하였다. 객담 항산균 도말 및 배양은 치료 시작 2주 이후부터 음성이었으며 추후 흉부 전산화 단층촬영에서 현격하게 호전된 소견을 보였다 (Figure 1C, D). 치료 종료 2년 까지 추후 검사상 재발의 증거는 없었다. 한편 축농증에 대해서는 NTM치료를 시작하면서 수술을 계획하였으나 환자가 수술을 원치 않아 시행하지 않았다.

## 증례 2

**환 자:** 이○○, 53세, 여자

**주 소:** 1년 전 시작되어 지속된 화농성 객담

**현병력:** 4년 전 확장성 심근병증으로 심장이식수술을 받은 환자로 methylprednisolone (4 mg/2day), cyclosporine (150 mg/day), mycophenolate mofetil (1,000 mg/day)를 복용 중이었다. 1년 전 객혈 발생 시 촬영한 흉부 전산화 단층촬영상 기관지확장증으로 진단받은 병력이 있었다(이식 전 단순 흉부 방사선사진은 정상 소견이었다). 당시부터 화농성 객담 및 발열이 반복되어 기관지확장증에 동반된 폐렴으로 진단받아 입원, 퇴원을 반복하였으며 객담에서 *M. intracellulare*가 1회 동정된 바 있었다. 약 2주 전부터 화농성 객담이 하루에 소주 2잔 정도의 양으로 증가하고 발열과 오한이 동반되어 입원하였다.

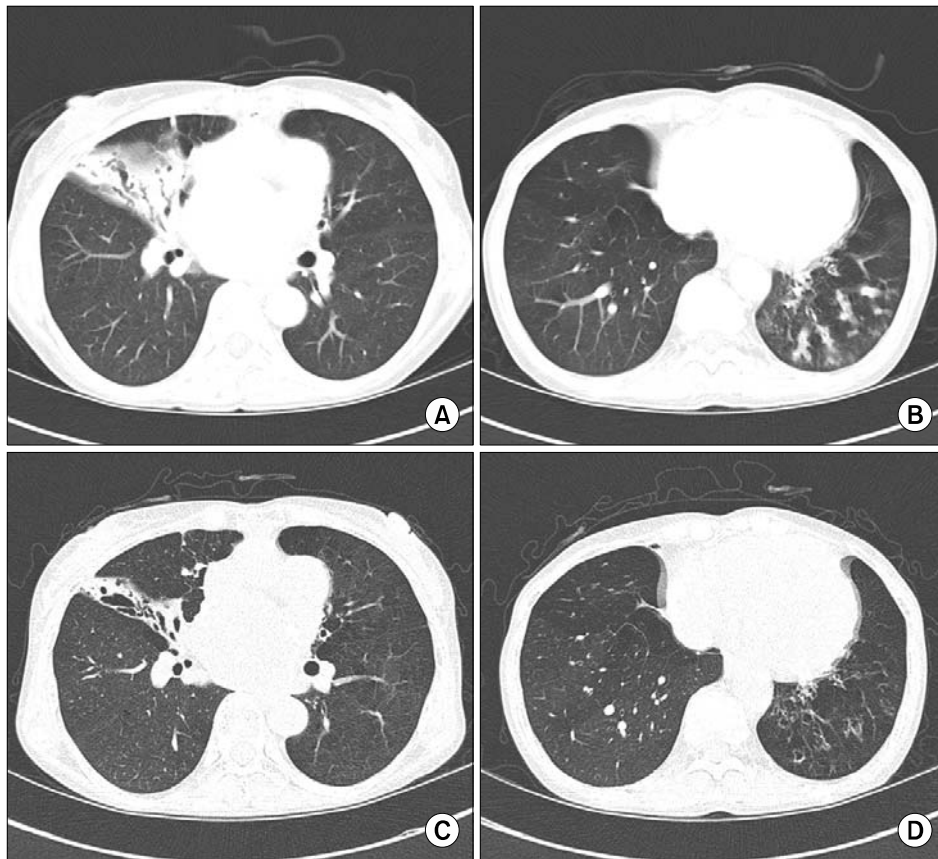
**과거력:** 결핵의 병력은 없었으며, 약 25년 전에 갑상선 기능저하증을 진단받고 갑상선호르몬을 투약 중이었다.

**가족력:** 부친이 간경변증으로 사망한 것 외에 특이 사항 없었다.

**사회력:** 음주와 흡연을 하지 않았다.

**진찰 소견:** 혈압 110/69 mm Hg, 맥박수 87회/분, 호흡수 22회/분, 체온 38.1°C였다. 의식은 명료하였으며 흉부 청진상 좌측 하흉부에서 흡기성 악설음이 청진되었다.

**검사실 소견:** 일반혈액검사서 백혈구 9,800/mm<sup>3</sup> (중성구 83.3%, 림프구 8.9%), 혈색소 9.2 g/dL, 헤마토크리트 28.6%, 혈소판 158,000/mm<sup>3</sup>이었고, 생화학검사서 칼슘 8.7 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 요산 5.7 mg/dL, 총단백 3.7 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 총빌리루빈 1.5 mg/dL, aspartate transaminase 19 IU/L, alanine transaminase 11 IU/L, alkaline phosphatase 54 IU/L, 콜레스테롤



**Figure 3.** Chest CT scan showed bronchiectasis and combined bronchopneumonia in the right middle lobe (A) and left lower lobe (B). Those were improved after treatment with clarithromycin and ethambutol (C, D).

140 mg/dL, CRP 2.57 mg/dL이었다. Cyclosporine 혈중 농도는 904  $\mu$ g/L (peak)였으며, mycophenolate 혈중농도는 1.3  $\mu$ g/mL였다. 위내시경 검사상 위식도역류의 증거는 없었다.

**방사선 소견:** 흉부 전산화 단층촬영상 주로 우중엽과 좌하엽에 기관지확장증의 악화 및 폐경화와 동반된 기관지 폐렴의 양상을 보였다(Figure 3A, B). 부비동 단순 촬영은 정상 소견이었다.

**치료 및 경과:** 입원하여 경험적 항생제(piperacillin/tazobactam 13.5 g/day, ciprofloxacin 800 mg/day)를 투여 받은 후 발열이 호전되어 퇴원 후 외래에서 추적관찰을 시작하였다. 그러나 화농성 객담이 지속되었고 흉부방사선 소견은 조금씩 악화되었다. 객담 검사상 타 세균은 배양되지 않았으나 *M. intracellulare*가 반복 동정되어 NTM 폐질환으로 진단하였으며 clarithromycin (1,000 mg/day), ethambutol (800 mg/day), ciprofloxacin (1,000 mg/day)으로 치료를 시작하였다. 치료 시작 1달 후 객담은 소실되

었으나 오심을 호소하여 ciprofloxacin을 중단하였다. 치료 시작 10개월 후 균배양이 음전되었으며 총 16개월 치료 후 치료 종료하였다. 흉부 전산화 단층촬영상 호전된 상태로(Figure 3C, D) 외래에서 경과관찰 중이다.

## 고 찰

현재까지 국내에서의 고형장기 및 조혈모세포이식 후에 발생한 NTM 질환에 대한 보고는 조혈모세포이식 후 발생한 *M. abscessus* 폐질환 1예가 유일하며 고형장기 이식환자에서의 보고는 없다<sup>5</sup>. 국외에서 장기이식 환자에서 NTM 질환 발생과 관련한 Doucette와 Fishman<sup>6</sup>의 보고를 살펴보면 조혈모세포 및 고형장기이식 후 NTM 질환이 발생한 93명 중 도관 관련 NTM 감염(34명, 37%)과 폐 NTM 질환이 가장 빈도가 높았다(28명, 30%). 신장이식 94명 중 피부질환이 43명(46%), 심장이식 34명과 폐이식 22명 중 폐질환이 각각 9명(26%), 12명(54%)이었고, 간이식 8

명 중에는 파종성 질환이 가장 흔하였다(4명, 50%). AIDS 환자에서 CD4 양성 T 림프구가 감소함에 따라 파종성 질환이 흔하게 발생하는 반면<sup>2</sup>, 장기이식 환자에서 면역억제제를 투여함에도 파종성 질환보다는 다른 질환, 특히 폐질환이 더 흔한 것은 NTM 질환의 발생 요인으로서 전신적인 면역억제 외에 분비물의 제거능력 저하와 점막손상 같은 물리적 요인과 국소적인 면역의 장애가 관여하는 것이라 할 수 있겠다<sup>7</sup>.

이식한 장기에 따른 NTM 질환의 발생률은 문헌마다 차이가 있으나 조혈모세포이식에서 0.4~4.9%, 신장이식에서 0.16~0.38%, 심장이식에서 0.24~2.8%, 폐이식에서 0.46~2.3%, 간이식에서 0.04%으로 고행장기 중에는 심장과 폐이식에서 NTM 질환의 발생률이 약간 높은 것으로 보고되고 있다<sup>6</sup>. 본 병원에서도 매년 많은 수의 신장 및 간이식이 이루어지고 있는 반면 심장이식(약 200예)은 그 수가 적음에도 불구하고 NTM 폐질환 2예가 모두 심장이식 환자에서 발생하였다. Novick 등<sup>8</sup>이 심장이식에서 cyclosporine을 사용하지 않았던 경우가 사용한 경우보다 NTM 질환의 발생이 증가함을 보고한 바가 있으나, 심장이식에서 NTM 질환이 타 장기이식보다 높은 것에 대해서는 아직까지 확실한 요인이 알려진 바는 없다. 이에 대해서는 피부점막 장벽의 파괴, 폐의 구조적 이상, 면역억제제 등과 같은 다양한 요인이 고려되어야 할 것이다<sup>9</sup>.

NTM 폐질환은 폐이식 후에는 폐결핵보다 더 흔하나 상대적으로 폐이식을 제외한 고행장기이식 후에는 그리 흔하지 않다. 폐이식 후의 NTM 질환의 가장 흔한 원인균은 MAC으로 알려져 있으며, 반면에 폐를 제외한 고행장기 이식환자에서의 원인균은 MAC과 *M. kansasii*가 가장 흔한 것으로 보고되고 있다<sup>2,4</sup>. 심장이식 후 폐를 포함한 기타 장기의 NTM 감염의 위험을 증가시키는 요인으로서 이식 이전에 심장수술을 받은 경우, 기회감염, 급성 거부반응으로 인한 면역억제제의 용량 증가 등이 거론되고 있다. 그 외에 과거에 cyclosporine이 개발되지 않아 사용되지 않던 시기가 이후보다 발생률이 좀 더 높은 것으로 나타났다<sup>10</sup>.

일반적으로 장기이식환자에서 발생한 NTM 질환의 치료에 있어서는 다음과 같은 점들을 고려해야 한다<sup>9</sup>. 첫째, 일반인보다 NTM 감염의 재발이 흔하며, 이로 인해 치료기간이 연장될 수 있다. 둘째, 거부반응을 일으키지 않을 정도의 한도 내에서 면역억제제의 용량 감소를 고려해야 한다. 셋째로 이물질 감염으로 이에 대한 제거나 수술이 필요한 상황이라면 이를 시행해야 한다. 마지막으로 NTM

질환에 사용되는 항생제와 장기이식 후 거부반응을 억제하기 위해 사용되는 면역억제제의 상호작용을 고려하여야 한다. Clarithromycin은 cyclosporine의 혈중 농도를 증가시켜 독성을 야기할 수 있으며, rifampin은 cyclosporine과 tacrolimus의 혈중 농도를 감소시켜 이식한 장기의 거부반응을 일으킬 수 있다. 이를 방지하기 위해서는 면역억제제의 혈중농도를 자주 점검하여 용량 조절이 필요하다. 본 증례 2에서는 rifampin과 cyclosporine의 상호작용을 고려하여 rifampin을 사용하지 않았는데 만약 rifampin 계열 약제가 꼭 필요하다면 약제상호작용이 적은 rifabutin을 대신 사용할 수도 있다. 이와 비슷하게 clarithromycin 대신 azithromycin이 선호되기도 한다<sup>6</sup>.

장기이식환자에서 발생한 NTM 질환의 치료성적은 보고마다 다른데 이는 이식방법의 차이, 면역억제제 감량 여부, NTM 감염 부위 및 그 중증도, NTM 종의 차이, 효과적인 항생제 존재 여부 등에 기인한다. 이식장기에 따른 NTM 질환의 완치율은 보고마다 많은 차이를 보이는데 Doucette과 Fishman<sup>6</sup>은 조혈모세포이식에서 62%, 신장이식에서 44%, 심장이식에서 32%, 폐이식 32%로 각각 보고하였다. 본 증례 1에서는 치료기간이 짧았음에도 불구하고 성공적으로 치료를 종료하였다. 아직 *M. abscessus* 폐질환에서의 적절한 치료기간에 대하여는 알려진 바 없다.

본 증례는 장기이식으로 면역억제 치료 중인 환자에서 발생한 NTM 폐질환을 국내 최초로 보고하였다. 장기이식 환자에서도 NTM 폐질환이 기회감염성 질환 중 하나로 감별진단이 필요하다. 향후 장기이식 환자에서의 NTM 질환에 대한 추후 연구가 필요하다.

## 참 고 문 헌

1. Park JS. Respiratory review of 2009: nontuberculous mycobacterium. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:395-401.
2. 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.
3. Koh WJ, Kwon OJ. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Korean J Med* 2008;74:120-31.
4. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22-48.

5. Kim YJ, Jeon EK, Cho BS, Choi SM, Lee S, Min CK, et al. A case of pneumatosis cystoides intestinalis in an allogenic stem cell transplant recipient who had bronchiolitis obliterans and pulmonary infection by mycobacterium abscessus. *Infect Chemother* 2008;40: 271-5.
  6. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1428-39.
  7. Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir J* 2008;31:1322-33.
  8. Novick RJ, Moreno-Cabral CE, Stinson EB, Oyer PE, Starnes VA, Hunt SA, et al. Nontuberculous mycobacterial infections in heart transplant recipients: a seventeen-year experience. *J Heart Transplant* 1990;9:357-63.
  9. Razonable RR. Nontuberculous mycobacterial infections after transplantation: a diversity of pathogens and clinical syndromes. *Transpl Infect Dis* 2009;11:191-4.
  10. Muñoz RM, Alonso-Pulpón L, Yebra M, Segovia J, Gallego JC, Daza RM. Intestinal involvement by nontuberculous mycobacteria after heart transplantation. *Clin Infect Dis* 2000;30:603-5.
-