

만성 림프구성 백혈병 환자에서 발생한 노카르디아증(Nocardiosis) 1례

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 임상병리학교실²

정재연¹ · 고윤웅¹ · 정소영¹ · 정윤섭² · 민유홍¹ · 한지숙¹

A Case of Nocardiosis in Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia

Jae Youn Cheong, M.D.¹, Yun Woong Ko, M.D.¹, So Young Chong, M.D.¹,
Yun Sop Chong, M.D.², Yoo Hong Min, M.D.¹ and Jee Sook Hahn, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹, Department of Clinical Pathology²
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Nocardiosis is an acute, subacute, or chronic infection, most often beginning in the lung, and usually affects the immunocompromised host. Nocardial infections are not rare in the United States, 500 to 1000 cases are recognized each year, but rarely reported in Korea. Disorders associated with cellular immune dysfunction are the major risk factors for nocardiosis. We report one case of brain and retroperitoneal abscess caused by *Nocardia asteroides* in patient who has had a chronic lymphocytic leukemia and diabetes mellitus, with a review of the relevant literature.

Key Words : Nocardiosis, Chronic lymphocytic leukemia

서 론

노카르디아증은 주로 호흡기를 통해 감염이 발생하는 국소적인 또는 전신적인 질환으로서, 주로 만성적인 폐 감염을 일으키며, 여러 장기에 전이 병소, 특히 피하종양이나 뇌농양을 잘 일으킨다. 미국에서는 매년 1,000건 이상 발병하며 빈도가 점차 증가한다고 하나^{1,2)} 국내에서는 1974년 고춘명 등³⁾에 의한 노카르디아의 군주 분리를 시작으로 하여, 신장 이식환자 등 면역억제환자에서 보고가 증가되고 있으나 아직도 임상가들에게는 흔치 않은 질환으로 여겨지고 있다. 저자들은 만성 림프구성 백혈병 환자에서 *Nocardia asteroides*에 의한 후복강 농양 및 뇌농양 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 1998년 5월 18일, 승인 : 1998년 8월 20일

책임저자 : 정재연, 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02)361-7740, 7741, Fax : 02)363-7690

증례

환자 : 박○연, 69세, 여자

주소 : 3주간의 전신쇠약감, 2일간의 발열

과거력 : 1995년 폐결핵으로 항결핵약을 1년간 복용하였으며, 1995년 12월, 2형 당뇨병 진단받고 경구용 혈당강하제 복용중이며, 1993년 동남아에서 5일, 1995년 중국에서 약 2주간 여행하였음.

가족력 : 특이 사항 없음

현병력 : 1990년 10월 만성 림프구성 백혈병(RAI stage III) 진단후 현재까지 간헐적으로 chlorambucil, prednisolone, cyclophosphamide로 항암요법 치료를 받아왔으며, 내원 3주전부터 점차 심해지는 전신 쇠약감과 2일전부터의 발열을 주소로 1997년 11월 본원에 입원하였다.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 130/80mmHg, 맥박은 분당 120회, 체온은 38.6°C 였다. 급성 병색을 보였고 지남력의 장애를 보였다. 피부는 따뜻하고

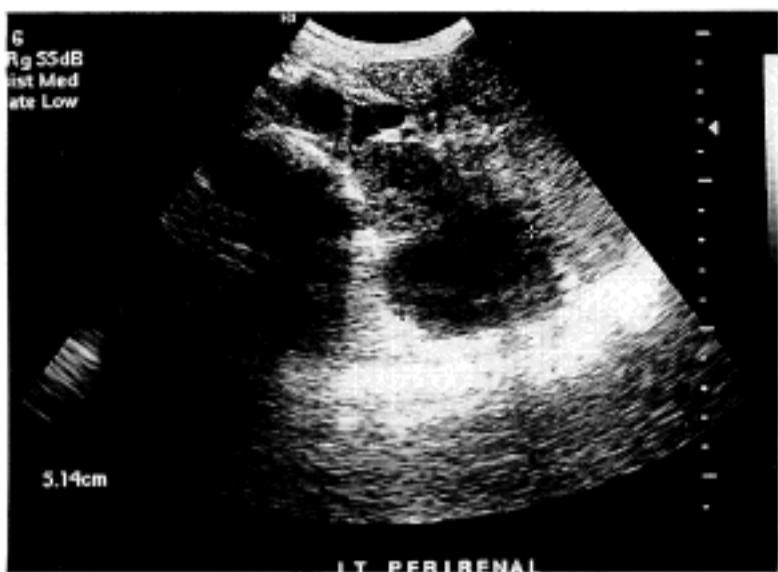


Fig. 1. Abdominal ultrasonogram shows a large heterogeneous echoic lesion with irregular surface in upper pole of left kidney.



Fig. 2. Abdominal CT scan shows a large abscess cavity with containing irregular thick-wall in left kidney.

진조하였으며, 결막은 다소 창백하였고 공막에 황달은 없었다. 경부 진찰상 림프절은 촉지되지 않았고, 흉부진찰소견상 호흡음은 깨끗하였고, 수포음이나 천명음은 들리지 않았다. 심음은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 복부진찰상 좌상복부에 압통이 있었고, 간이 우측 늑골 하연에서 2횡지, 비장은 좌측 늑골 하연에서 4횡지의 크기로 촉지되었다. 사지의 합요부종은 없었으며, 좌측 늑척추각에 압통이 있었다.

방사선학적 소견 : 흉부 단순 촬영 및 흉부 컴퓨터 단층촬영상 우측 흉막삼출과, 간질성 폐부종이 관찰되었으며, 복부 초음파검사상 좌측 신장의 상부에 약 8cm 크기의 다소 불규칙한 표면을 갖는 비균질성 에코를 보이는 병변이 관찰되었고(Fig. 1), 복부 컴퓨터 단층촬영상에서는 좌측 신장에서 기원한 것으로 보이는 피막의 두께가 불규칙하고 내부에 격막이 있는 국한성 병소가 액상을 영으로 관찰되었다(Fig. 2). 뇌 자기공명촬영상 좌측 후측두엽에서 경계가 분명한 다발성의 병소가 관찰되었으며, 가장 큰 병변은 2cm 크기로 관찰되고 주위를 따라 부종이 관찰되었다. 이와 비슷한 병변이 우측 후두엽의 전조거구(anterior calcarine fissure) 부분에도 1cm 크기로 관찰되었다(Fig. 3).

검사실 소견 : 입원당시 시행한 혈액검사상 혈색소 8.5g/dL, 혜마토크리트 26.0%, 백혈구 14,200/ μ L (호중구 28%, 림프구 64%, 단구 5%), 혈소판

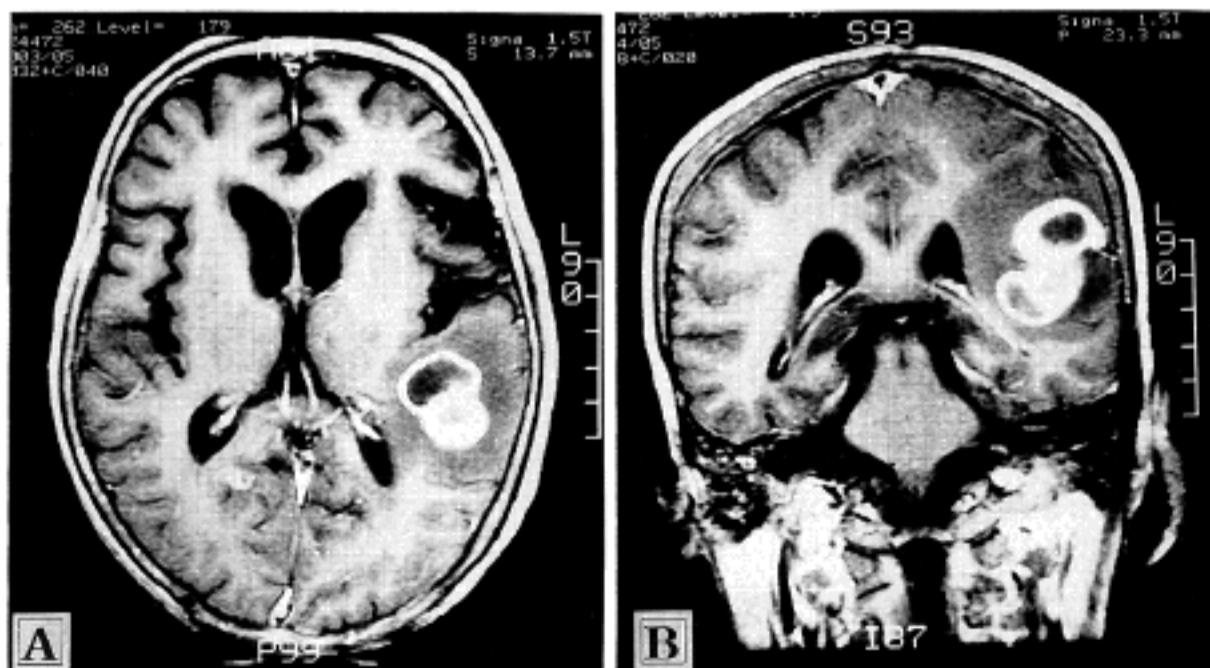


Fig. 3. Brain MRI(T1WI) shows well defined and smooth marginated multiple lesions in left posterior temporal lobe and right occipital lobe. A) horizontal view. B) coronal view.

207,000/ μ L, 적혈구 침강속도 28mm/hr, C-반응성 단백 9.96mg/dL이었다. 혈청생화학 검사상 칼슘 7.4 mg/dL, 총단백 3.6g/dL, 혈청 알부민 2.4g/dL, 당화 혈색소 6.8%, 프로트롬빈시간 12.8초, 부분 트롬보풀라스틴시간 36.2초, 섬유소원 450mg/dL, FDP는 음성이었고, 혈청 전해질, 혈청요소질소, 크레아티닌, 식전 혈당, 무기인, 요산, 총 담즙소, alkaline phosphatase, AST, ALT는 정상범위였다. 요검사상 고배율 현미경 시야당 백혈구가 다수 관찰되었고, 요단백 30mg/dL, 케톤 1+였다. 심전도상에서는 동성 빈맥 이외에는 특이소견 없었다.

미생물학적 소견 : 혈액, 요 및 대변 배양 검사상 배양되는 균은 없었고, 인후부 배양상 소수의 포도상 구균이 배양되었다. 복부 초음파 및 컴퓨터 단층촬영상 후복강 농양 의심하에 시행한 경피 세침 흡인술상 검체는 육안적으로 황색을 띤 다소 점성이 있는 전형적인 화농의 양상이었고, 그람 염색상 그람양성의 분지하는 균사를 보이는 간균이 관찰되었고(Fig. 4A), 항산성 염색에서 약항산성을 보였으며(Fig. 4B), 농의 AFB-PCR 결과는 음성이었다. 배양 검사에서는 8일째부터 소수의 집락이 관찰되기 시작하였으며, 항생제 감수성검사에서는 trimethoprim-sulfamethoxazole 및 amikacin에 감수성을 나타내었고, 다른 항생제에는 모두 내성을 나타내었으며, 생화학적 성상검사(Goodfellow test)에서 *Nocardia asteroides*의 특성과 일치하였다. 뇌척수액 검사에서 뇌척수압은 140mmH₂O, 백혈구 1/ μ L, 적혈구 0/ μ L, 단백질 54mg/dL, glucose 95mg/dL, adenosine deaminase 0.9 unit/L였고, 그람 염색이나 항산성 염색으로 균은 발견되지 않았고 *Nocardia*에 대한 배양을 시행하였으나 자라는 균은 없었다.

치료 및 경과 : 발열의 원인규명을 위한 검사동안 경험적 항생제 치료로 3세대 cephalosporin인 flomoxef와 isepamicin을 투여하면서 경과 관찰중 발열이 지속되어 metronidazole 및 vancomycin, acyclovir를 추가하여 투여하기 시작하였고, 후복강 농양에서 노카르디아증 진단하에 trimethoprim-sulfamethoxazole과 cefotaxime 및 isepamicin으로 치료하던 중 간간히 지남력의 변화를 보여 시행한 뇌 자기공명촬영상 뇌농양 진단되었으며, 입원 28일째부터 다시 발열이 지속되어 cefotaxime을 ceftriaxone으로 대체하였고

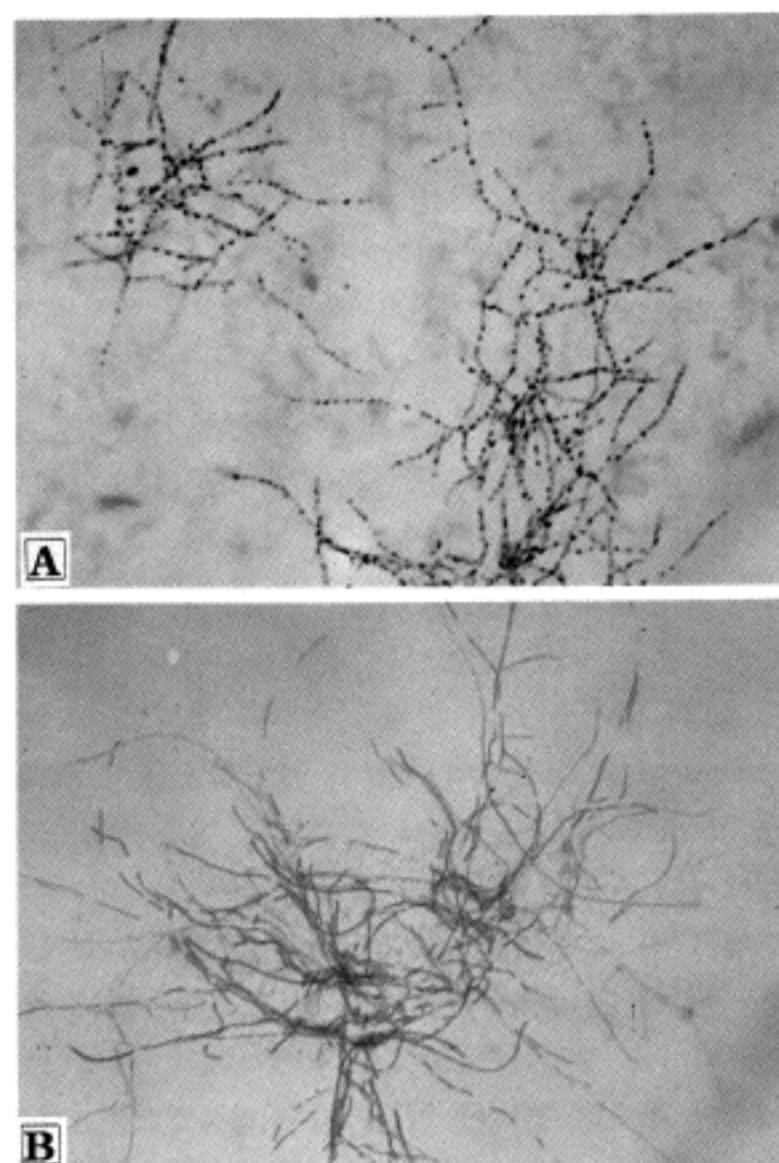


Fig. 4. A) Gram-stained smear of pus showing gram-positive, beaded, branching hyphae (Gram stain, $\times 1,000$).
B) Modified Ziehl-Neelsen stain showing partial acid fastness and branching filaments(modified Ziehl-Neelen stain, $\times 1,000$).

trimethoprim-sulfamethoxazole을 지속투여하면서 의식상태는 호전되는 경과를 보였으나, 요배양검사상 효모균이 100,000CFU/mL으로 자라고, 인후부 배양에서도 효모균이 배양되어 amphotericin B를 투여하기 시작하였다. 복부 초음파 검사상 후복강 농양의 별 다른 호전이 관찰되지 않아 카테터 삽입을 통한 지속적인 배농을 계획하였으나, 연고지 관계로 다른 병원으로 전원된 후 자택에서 가로중 노카르디아증 진단 5개월 후 1998년 4월 사망하였다.

고 찰

노카르디아는 토양에 흔하게 서식하는 균으로 가축, 초목 등에도 존재하며 전세계적으로 널리 분포하고 있다. *Nocardia* 속에는 *N. asteroides*, *N. bra-*

siliensis, *N. caviae* 등 12종이 있으며, 특히 *N. asteroides*가 사람에 흔한 병원균이고 주로 북아메리카에 발생하며, *N. brasiliensis*는 라틴 아메리카에 편재되어 발생한다.¹⁾ 노카르디아는 호기성의 그람양성균으로 약항산성을 보이며 피막이나 운동성은 없다.

노카르디아는 도말검사와 배양검사에서 동시에 발견할 수 있는 경우가 1/3 정도 밖에 되지 않아 반복적인 검사가 필요하다. 노카르디아는 호기성이고 필요한 영양분도 적어서 일반적이고 비선택적인 배지에서 잘 자라며, 진균 배지에서는 진균 분리를 위해 포함된 항생제에 의하여 배양이 억제되어 자라지 않는다. 성장시에는 분지하는 균사를 지니는 특징이 있고, 이 균사를 보기 위해서는 그람 염색법, methenamine silver 염색법이 좋으며 항산성을 알기 위해서 modified Ziehl-Neelsen 염색법이 유용하다.⁴⁾ 본 예에서는 후복강 농양에서 흡입한 농을 도말하여 그람염색 및 modified Ziehl-Neelsen 염색법으로 분지하는 균사를 지니며, 특징적인 집락형태를 가지는 노카르디아에 부합하는 균체를 발견하였고, 배양 8일째부터 소수의 집락이 관찰되기 시작하였으며, 생화학적 성상에 대한 검사 후 *N. asteroides*로 진단되었다.

노카르디아증은 과거에는 매우 희귀한 감염질환으로 알려져 왔으나 1970년대 Beaman 등¹⁾의 조사에 의하면 연간 500~1000례 정도가 발생할 것으로 추정하였다. 1981년 Lovett 등²⁾이 신이식환자에서 *N. asteroides*가 집단적으로 발생함을 보고한 이래, 최근 장기이식 환자에서 노카르디아 감염이 점차 증가하는 추세에 있다.^{4~6)} 국내에서는 1974년 고준명 등³⁾이 처음으로 결핵환자의 객담에서 *N. asteroides*와 *N. brasiliensis* 균주를 분리하여 보고하였으며, 1975년 석증성 등⁷⁾에 의한 급성 림프구성 백혈병 환자에서 *N. brasiliensis*에 의한 둔부 농양이 첫 임상보고였다. 1987년 Park 등⁸⁾은 신이식 환자에서의 *N. asteroides*에 의한 폐감염을 국내에서 처음으로 보고하여 장기간 면역억제제를 사용하는 면역기능저하 환자에서 이 질환에 의한 기회감염이 발생될 수 있음을 보였으며, 1990년 라동집 등⁹⁾이 복막투석 환자에서의 *Nocardia* 복막염을 보고하였고, 1991년 장숙진 등¹⁰⁾에 의해 *Nocardia Otidiscaviarum*에 의한 피하농양이 보고되었고, 1995년 임현이 등¹¹⁾이 *N. caviae*의

폐감염을 보고하는 등 현재까지 약 20례 이상의 증례가 보고되었다. 이들은 대부분 기침, 객담 등의 호흡기증상이 있으면서 흉부 X선상 이상소견을 동반하였으나, 본 예의 경우 전신 쇠약감, 발열 등의 비특이적 증상만을 호소하였고, 흉부 X선상 *Nocardia*에 의한 폐침범의 소견은 보이지 않았다. 1997년 김일태 등¹²⁾이 뇌실복강 선트 수술을 받은 후 뇌척수액에서 *N. asteroides*를 분리한 증례를 보고하였는데, 본 예는 뇌척수액에서는 균이 배양되지 않았으나 뇌자기공명촬영을 통하여 뚜렷한 뇌농양을 확인할 수 있었다.

노카르디아증은 15% 정도에서 기존의 선행질환이 없어도 발생되나 대개의 경우는 백혈병, 악성림프종, 백혈구 감소증, 이상감마글로불린혈증, 만성 육아종성 질환, 쿠杼 증후군, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐포 단백증, 결핵 등의 만성 질환, 그외 사구체신염, 궤양성 대장염, 혈소판 감소성 차반증, 전신성 홍반성 낭창, 심상성 천포창, Goodpasture증후군, 파젯병 등의 기존질환에 합병됨이 보고되고 있다.⁴⁾ 또한 장기이식환자에서와 같이 스테로이드 등 면역억제제를 장기간 사용하여 세포성 면역이 억제된 환자에서 잘 발생한다.^{1, 4)} 본 예의 경우는 만성 림프구성 백혈병이 있고 저감마글로불린혈증을 보였으며 prednisolone 치료 등으로 상당한 위험인자가 있다고 하겠다.

감염경로는 노카르디아가 피부에 직접 접촉되거나 폐로 흡입되어 일어나며, 대개는 호흡기를 통해 체내감염이 발생하며 이외에 피부, 중추신경계 등에도 발생할 수 있다. 가장 흔한 임상 양상은 폐렴으로, 서서히 진행하는 기침과 발열, 그리고 화농성 또는 점액성 객담을 보이고, 흉부 X-선 소견상 기관지 폐렴에서 대엽성 폐렴으로 진행하여, 공동 형성이나 늑막 침범도 흔하다. 노카르디아증은 화농성 염증의 특징인 화농성 괴사 혹은 농양을 형성하는데 침범한 기관내에서 피복화가 제대로 안되기 때문에 전신파종이 비교적 흔하게 발생한다. 본 예의 경우 전에 결핵을 앓았던 경력이 있어 이미 흉막병변이 있었으나, 이전의 흉부단순촬영과 비교시 변화가 없었고, 객담의 세균 및 진균배양, AFB 염색, 세포학적 검사는 음성이었다.

노카르디아증은 30% 정도에서 뇌 농양 등의 중추신경계 파종이 올 수 있다고 보고되어 왔다.¹³⁾ 본 예

의 경우 입원 중 간간히 지남력의 변화를 보여, 뇌척수액 일반검사를 시행하였으나 뇌막염의 소견은 나타나지 않았고, 뇌 자기공명촬영 후 뇌농양이 진단되었다.

노카르디아증의 치료는 항균제 요법과 수술적 치료가 있는데, 항균제로는 trimethoprim-sulfamethoxazole이 1차 선택제로 사용되고 있으며,¹⁴⁾ trimethoprim-sulfamethoxazole과 병용시 생체내 및 생체외에서 효과가 입증된 제제로 imipenem, amikacin, ampicillin 등이 있다. 본 예에서는 3세대 cephalosporin계 항생제인 ceftriaxone 및 isepamicin, 그리고 trimethoprim-sulfamethoxazole의 병합요법을 시행하였다. 수술적 치료로 외과적 절제 및 배농이 세균성 농양에서처럼 치료에 큰 도움이 되며, 중추신경계의 경우는 계속 커지거나 항생제 요법에 효과가 없을 때 시행하는 것이 좋다.

예후는 주로 발병에서 치료시작까지의 시간, 침범 부위, 기존질환의 유무 및 그 정도에 따라 좌우되며 대개 조기에 치료를 시작하면 회복률이 높다. Present 등¹⁵⁾은 중추신경계가 침범된 경우 사망률이 90%나 된다고 하였고, 급성감염이 3주 이상 지속될 때, 부신피질호르몬제나 항암제를 사용할 때, 전신적인 파종, 쿠杼 병 등의 기존질환이 있을 때 예후가 불량하며, 특히 부신피질 호르몬제의 사용여부가 예후에 중요한 인자로 작용한다고 보고한 바 있다. Sulfonamide 제제의 도입이후 사망률이 현저히 감소되었으나, 뇌농양이 발생된 경우 사망률이 아직도 50% 정도로 높다. 본 예의 경우는 고령이면서 백혈병이라는 기존 질환이 있고 뇌농양까지 형성하는 등 파종성의 양상을 가졌으므로 예후는 불량하였다.

노카르디아증은 국내에는 아직 보고가 드문 편이나 최근 몇년간 장기이식환자에서 보고가 증가되고 있으며 악성 종양에 대한 적극적인 치료 등으로 면역결핍상태의 환자가 늘고있는 현재의 상황에서 이 환율이 증가할 것으로 보인다. 노카르디아증은 증상 및 이학적 소견이 비특이적이어서 다른 감염성 질환과 감별진단이 어려우나, trimethoprim-sulfamethoxazole 제제 등의 투여로 치료효과가 크므로 그 임상상과 군의 동정에 관심을 기울인다면 조기진단 및 효과적인 치료를 기대할 수 있으리라 여겨진다.

요약

저자들은 만성 림프구성 백혈병 환자에서 *N. asteroides* 감염에 의한 후복강 농양 및 뇌농양이 발생한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Beaman BL, Burnside J, Edward B, Causey W: *Nocardial infections in the United States. J Infect Dis* 134:286-289, 1976
- 2) Lovett IS, Houang ET, Burge S, Thompson FD: *An outbreak of Nocardia asteroides infection in a renal transplantation unit. Q J Med* 50:123-135, 1981
- 3) 고춘명, 김준걸, 이정우, 이일선, 이원영: 결핵 병동 입원환자 객담에서 분리한 *Nocardia* 속의 동정과 약제 감수성에 관한 실험. *최신의학* 17:1257-1263, 1974
- 4) Lerner PI: *Nocardia species*. In Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious disease. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp2273-2280*
- 5) Stevens DA, Pier AC, Breman BL, Morozumi PA, Lovett IS: *Laboratory evaluation of an outbreak of Nocardiosis in immunocompromised hosts. Am J Med* 71:928-934, 1981.
- 6) Leaker B, Hellyar A, Neild GH, Rudge C, Mansell M, Thompson FD: *Nocardia infection in a renal transplant unit. Transplant Proc* 21: 2103-2104, 1989
- 7) 석종성, 이재철, 이승훈: *Nocardia brasiliensis*의 분리 및 생물학적 성상에 관하여. *대한 미생물 학회지* 10:25-29, 1975
- 8) Park K, Chong YS, Lee SY: *Pulmonary Nocardiosis in a renal transplant patient. Yonsei Med J* 28:157-161, 1987
- 9) 라동집, 최창현, 우준희, 박민선, 한동철, 이상구, 이희발: 계속적 외래 복막 투석환자에서 발생한 *Nocardia* 복막염 1례. *감염* 22:97-100, 1990
- 10) 장숙진, 문대수, 박영진, 박정평, 이현국, 양남웅: *Nocardia Otididiscaviarum*에 의한 피하농양 1례. *감염* 23:131-137, 1991

- 11) 임현이, 박광화 : 세침흡인 세포학적 검사로 진단한 폐의 *Nocardiosis*. 대한세포병리학회지 6: 169-173, 1995
- 12) 김일태, 이창규, 김영기, 이갑노 : 폐외 *Nocardia asteroides complex* 감염증 3례. 대한임상병리학회지 17:296-302, 1997
- 13) Hoeprich PD : *Nocardiosis*. In Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. *Infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1994, pp485-493
- 14) Smego RA, Moeller MB, Gallis HA : *Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for Nocardia infections*. Arch Intern Med 143:711-718, 1983
- 15) Presant CA, Serpick AA : *Factors affecting survival in Nocardiosis*. Am Rev Respir Dis 108:1444-1448, 1973