식도-종격동 누공이 동반된 비결핵성마이코박테리움 감염 1예

부산대학교 의학전문대학원 양산부산대학교병원 내과

안은영 · 김은정 · 류대곤 · 최윤희 · 김태현 · 이수진

A Case of Nontuberculous Mycobacterium Infection Complicated by an Esophagomediastinal Fistula in a Human Immunodeficiency Virus Patient

EunYoung Ahn, EunJung Kim, DaeGon Ryu, YuHee Choi, TaeHyun Kim, and SuJin Lee

Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital,
Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

An esophagomediastinal fistula is rare complication of nontuberculous mycobacterium infection. Here, we report the case of a patient with advanced acquired immunodeficiency syndrome who presented with a fever, cough, and dyspnea, and was eventually diagnosed with nontuberculous mycobacterium infection. Computed tomography revealed multiple lymphadenopathy with an esophagomediastinal fistula. The patient was treated with anti-mycobacterial medications and endoscopic fistula closure. (Korean J Med 2015;88:612-616)

Keywords: Human immunodeficiency virus; Mycobacterium infections, Nontuberculous; Esophageal fistula

서 론

Human immunodeficiency virus (HIV) 감염은 숙주의 CD4 양성 T세포의 기능적 이상 및 수적 감소를 초래하여 면역 약화로 인한 여러 가지 기회감염을 일으키는 질환이다[1]. 1980년대 후천성 면역결핍증(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 환자에서 비결핵성마이코박테리움(nontuberculous mycobacterium, NTM) 감염이 처음 보고된 이후 AIDS 환자에서 NTM의 발병률은 높아졌다[2]. *Mycobacterium*

*lentiflavum*과 *Mycobacterium genavense*는 NTM 중에서 흔하지 않으나 주로 면역저하자에게 질병을 일으키는 것으로 보고되고 있다[3-7].

본 저자들은 HIV 환자에서 NTM (*M. lentiflavum* 또는 *M. genavense*)에 의해 발생한 식도-종격동 누공을 수술적 치료를 하지 않고 약물 치료 및 내시경적 시술을 이용하여 성공적으로 치료하였기에 보고하는 바이다.

Received: 2014. 5. 20

Revised: 2014. 6. 23

Accepted: 2014. 8. 4

Correspondence to SuJin Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 626-770, Korea

Tel: +82-51-360-2120, Fax: +82-51-360-2122, E-mail: beauty192@hanmail.net

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

환 자: 29세 남자

주 소: 발열, 호흡곤란

현병력: 1개월 전부터 발열로 HIV를 진단 받고 1주일 전부터 항레트로바이러스 약물 복용 중이던 상태로 발열이 지속되고 우측 흉부 통증 및 호흡곤란으로 입원하였다.

과거력: 입원 1주일 전 HIV가 진단되어 항레트로바이러스 약물(tenofovir, emtricitabine, efavirenz) 및 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 복용 중이었다.

사회력: 15갑년의 흡연력

가족력: 특이사항이 없음.

신체검사 소견: 신장 173 cm, 체중 68 kg, 내원 시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 및 호흡수 104회/분, 20회/분이었으며 체온은 38.5°C였다. 의식은 명료하였고 급성병색 소견을 보였다.

검사실 소견: 입원 당시 말초 혈액 검사에서 백혈구 7,970

/mm³ (중성구 78.2%), 헤모글로빈 14.3 g/dL, 혈소판 246,000/mm³, CD4 양성 T세포 수 37/uL였고 HIV ribo-nucleic acid (RNA)는 67,400 copies/mL였다. 일반 화학 검사에서 크레아티닌 0.95 mg/dL, 아스파테이트 아미노전이효소(aspartate transaminase, AST) 47 IU/L, 알라닌아미노전이효소(alanine transaminase, ALT) 70 IU/L, 알칼라인포스파타아제(alkaline phosphatase, ALP) 380 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, C 반응성 단백(C-reactive protein, CRP) 5.83 mg/dL였다.

치료 및 경과: 입원 당시 시행한 단순흉부촬영에서 기흉 소견으로 흉관을 삽입했고 흉부 전산화 단층촬영에서 우측 쇄골상부 및 종격동 림프절 종대 소견을 보여(Fig. 1) 입원 6일째 비디오흉강경수술(video-assisted-thoracoscopic surgery, VATS)로 종격동 림프절 조직 검사를 시행하였다. 이후 기흉이 호전되어 흉관을 제거하였고 발열이 호전되어 퇴원하였다. 외래에서 조직 검사 결과를 확인할 예정이었으나 퇴원 2주 뒤 발열, 호흡곤란으로 병원을 방문했고 단순흉부촬영에

Figure 1. The initial chest computed tomography revealed enlargement of multiple lymph nodes (arrows).

Figure 2. (A) Chest computed tomography showed a tree-in-bud appearance with clusters of centrilobular nodules. (B) The periesophageal gas collections from enlarged paraesophageal lymph nodes suggest the presence of an esophago-nodal (esophagomediastinal) fistula.

서 우측상부에 종괴로 보이는 부분이 있어 추적 흉부 전산화 단층촬영을 시행하였다. 흉부 전산화 단층촬영에서 전반적으로 림프절들의 크기가 증가하였고 분기상 음영(tree-in-bud appearance)이 새로 관찰되어 활동성결핵이 의심되었으며 중부식도와 인접한 림프절 종대와 누공이 의심되었다(Fig. 2). 이전 입원 당시 시행한 림프절 조직 검사 결과에서는 만성 육아종성 염증 소견이 확인되었으나(Fig. 3) 황산성 염색 도말 검사(acid-fast bacilli stain, AFB stain)나 결핵균배양 검사는 음성이었다. 하지만 객담 AFB 도말 검사에서 양성 반응이 나와 폐결핵에 준해 표준 4제 요법을 시작하였다. 재입원 9일째 누공 확인을 위해 시행한 상부내시경 검사

에서 다소 깨끗한 경계를 지닌 함몰된 병변에 미세한 구멍이 관찰되었고(Fig. 4A) 식도 조영술에서는 중부식도의 전면으로 조영제 누출이 관찰되어 식도 종격동 누공을 진단하였다(Fig. 5A). 한 달여간 금식 및 약물 치료를 하면서 경과 관찰하였으나 추적 흉부 전산화 단층촬영에서 누공의 호전이 없어 내시경을 통해 clipping을 시행하였다(Fig. 4B).

식도 clipping 시행 후 식도 조영술에서 조영제 누출이 보이지 않아 clipping 이후 6일째부터 경구섭취하며 경과 관찰하였다. 객담배양 검사에서 재입원 21일째 NTM이 자라는 것이 확인되어 대한결핵협회로 동정을 의뢰하였고 재입원 46일째 AdvanSure™ Mycobacteria GenoBlot Assay kit (LG

Figure 3. Histopathologically, chronic granulomatous inflammation of the lower paratracheal lymph nodes (arrows). (A) H&E stain, ×12.5. (B) H&E stain, ×100.

Figure 4. (A) Esophagoscopy revealed the fistula orifice (arrow). (B) One month later, the fistula was closed endoscopically with clips.

Figure 5. (A) Esophagography revealed slit-like extraluminal contrast leakage anterior to the mid-esophagus (arrows). (B) At the 1-year follow-up, esophagography showed no contrast leakage.

Table 1. Drug susceptibility results of *Mycobacterium lentiflavum*/*Mycobacterium genavense*

Antibiotics	Minimum inhibitory concentration (MIC, µg/mL)
Amikacin	≤ 1
Cefoxitin	32
Ciprofloxacin	0.25
Clarithromycin	≤ 0.5
Doxycycline	4
Ethambutol	> 32
Imipenem	16
Linezolid	≤ 2
Moxifloxacin	≤ 0.125
Rifampin	0.5
Tobramycin	2
Trimethoprim/Sulfamethoxa	10

Life Sciences, Seoul, Korea)에 의해 최종적으로 *M. lentiflavum* 또는 *M. genavense*인 것으로 확인되었으나 추가적인 sequencing은 이루어지지 않았다. 약제감수성 검사에 근거하여 amikacin (4주 사용), moxifloxacin, clarithromycin, rifampicin으로 투여를 시작하였다(Table 1). Clipping 시행 1년 뒤에 시행한 식도 조영술에서 clip이 다 제거된 상태이나 조영제 누출은 관찰되지 않았다(Fig. 5B). 식도-종격동 누공 진단 이후 1년 정도 된 현재까지 약물 치료를 유지하고 있으며 증상 악화 없이 유지되고 있다.

고 찰

HIV 감염은 숙주의 CD4 양성 T세포의 기능적 이상 및 수

적 감소를 초래하여 면역 약화로 인한 여러 가지 기회감염을 일으키는 질환이다[1]. 1980년대 AIDS 환자에서 처음 NTM 감염이 보고된 이후 AIDS 환자에서 NTM의 발병률은 높아졌다[2].

본 환자의 경우 대한결핵협회에서 AdvanSure™ Mycobacteria GenoBlot Assay kit (LG Life Sciences)에 의해서 균동정이 이루어졌다. AdvanSure™ Mycobacteria GenoBlot Assay kit (LG Life Sciences)는 원-튜브 네스티드 다중 비대칭 중합효소 연쇄반응(one-tube nested multiplex asymmetric polymerase chain reaction [PCR]) 방법을 이용한 역교잡반응 라인 블롯 어세이 방식을 이용하는 것으로 NTM의 16S ribosomal RNA (rRNA)와 23S rRNA 사이에 존재하는 Inter Transcriptional Spacer (ITS) 부위를 비대칭적인 PCR 방법으로 바이오티ن 부착 마이코박테리아 속 프라이머를 이용하여 증폭시키고 나일론 멤브레인-흡착 프로브와 교잡 후 효소접합 반응을 시킨 후 발색시켜 판독카드와 비교하여 결과를 해석하게 된다. 이 방식으로 *M. lentiflavum* 또는 *M. genavense*임을 확인하였으나 최종 균동정을 위한 추가 sequencing은 이루어지지 않아 한계점으로 생각된다.

*M. lentiflavum*는 지연성장 항산성균(slowly growing acid-fast bacteria)으로 1996년 처음 NTM으로 분류되었고 *M. genavense*, *Mycobacterium simiae*와 함께 16S rRNA 염기서열상 매우 유사함을 보였다[3]. *M. lentiflavum*은 흔하지 않으나 몇몇 소아와 면역억제자에서 주로 림프절염의 형태로 질병을 일으키거나 드물지만 림프절 이외 기관에서 질병을 일으킨 경우도 보고되고 있다. 치료의 경우 아직 정해진 치료 방침은 없으나 경부림프절의 경우 수술적 절제를 하거나 그 외에는 항

결핵제를 조합하여 치료하고 있다[4]. *M. genavense*도 1992년 AIDS 환자에서 새롭게 분류되었고 면역저하 환자에서 다양한 장기에 주로 파종성 질병을 일으킬 수 있다고 보고되고 있다[5-7]. *M. genavense*의 경우 amikacin, rifamycins, fluoroquinolones, streptomycin, macrolides 계열에 주로 감수성이 있고 특히 clarithromycin을 포함한 치료가 더 효과가 있는 것 같다고 알려져 있으나 치료 방침이 뚜렷하게 정해져 있지는 않은 상황이다[7].

식도-기관 누공의 경우 대부분 악성종양과 관련 있는 경우가 많으며 식도-기관 누공 환자 중 5-6% 정도만 양성 누공인 것으로 생각되고 있다[8]. 양성 식도 누공의 치료는 명확한 치료지침이 없는 상태로 수술이나 비수술적인 치료를 시도해 볼 수 있다.

결핵성 식도 누공에 대해 1987년 국내에서 약물 치료만으로 호전된 경우를 보고한 적이 있으며[9] 최근에는 식도 누공에서 내시경을 이용한 기술을 시도해 보고 있는 상황이다[8].

본 환자에서처럼 NTM 감염에 동반된 식도-종격동 누공의 경우 약물 치료에 호전이 없고 수술의 위험성이 크다고 판단되면 상부내시경을 통한 clipping을 통해 식이를 시행하며 경과를 볼 수도 있을 것으로 생각된다.

또한 HIV 감염 환자의 경우 기회감염 예방을 위해 CD4+ T세포 수 50개 이하 시 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 감염 예방을 위해 azithromycin이나 clarithromycin의 사용이 권고되고 있다[10]. 하지만 이 환자의 경우 CD4+ T세포 수가 단시간 내 회복될 것으로 기대하여 이러한 예방 약제를 사용하지 않았고 NTM에 감염되어 합병증이 동반되었다. 항레트로바이러스 약물 치료를 하는 HIV 환자에서 기회감염의 예방을 위해 CD4+ T세포가 50개 이하 시 azithromycin이나 clarithromycin의 사용을 꼭 고려해야 할 것으로 생각된다. 본 저자들은 면역저하자, 특히 HIV 환자에서 NTM에 의해 생긴 식도-종격동 누공을 수술적 치료를 하지 않고 약물 치료와 한 번의 내시경적 clipping 기술을 이용하여 성공적으로 치료하였기에 보고하는 바이다.

요 약

HIV 감염 환자는 여러 기회감염에 노출될 수 있다. NTM은 AIDS 환자에게 기회감염을 일으킬 수 있지만 NTM 감염

에 동반된 식도-종격동 누공은 흔하지 않아 치료 방침이 뚜렷하지 않다. 본 저자들은 AIDS 환자에서 NTM 감염에 동반된 식도-종격동 누공을 약물 치료와 내시경적 기술을 통해 성공적으로 치료하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어: 인간면역결핍바이러스; 비결핵성마이코박테리움; 식도누공

REFERENCES

1. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988;239:617-622.
2. Falkingham JO. The changing pattern of nontuberculous mycobacterial disease. *Can J Infect Dis* 2003;14:281-286.
3. Springer B, Wu WK, Bodmer T, et al. Isolation and characterization of a unique group of slowly growing mycobacteria: description of *Mycobacterium lentiflavum* sp. nov. *J Clin Microbiol* 1996;34:1100-1107.
4. Molteni C, Gazzola L, Cesari M, et al. *Mycobacterium lentiflavum* infection in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis* 2005;11:119-122.
5. Böttger EC, Teske A, Kirschner P, et al. Disseminated “*Mycobacterium genavense*” infection in patients with AIDS. *Lancet* 1992;340:76-80.
6. Hoefsloot W, van Ingen J, Peters EJ, et al. *Mycobacterium genavense* in the Netherlands: an opportunistic pathogen in HIV and non-HIV immunocompromised patients. An observational study in 14 cases. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:432-437.
7. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, 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.
8. Ahn JY, Jung HY, Choi JY, et al. Benign bronchoesophageal fistula in adults: endoscopic closure as primary treatment. *Gut Liver* 2010;4:508-513.
9. Park JH, Moon JH, Kim JH, et al. A case of tuberculous tracheoesophageal fistula. *Korean J Med* 1987;32:690-696.
10. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.