

비결핵성 *Mycobacterium* 감염으로 치료 중에 발생한 거대세포바이러스 대장염 1예

국립의료원 내과학교실¹, 병리학교실²

최광준¹ · 남승우¹ · 이성은¹ · 권혁춘¹ · 양성욱¹ · 곽동명¹ · 이근숙¹ · 유지원¹ · 최한섭¹ · 서정일²

A Case of Cytomegalovirus Colitis with Nontuberculous *Mycobacterium* Infection in Immunocompetent Host

Gwang Jun Choi, MD¹, Seong Woo Nam, MD¹, Seong Eun Lee, MD¹, Hyuck Choon Kweon, MD¹, Sung Wook Yang, MD¹, Dong Myoung Kwak, MD¹, Keun Sook Lee, MD¹, Ji Weon Yu, MD¹, Han Seop Choi, MD¹, Jung Il Suh, MD²

¹Departments of 1Internal Medicine, ²Pathology, National Medical Center, Seoul, Korea

Cytomegalovirus (CMV) infections are common in immune compromised situations such as human immunodeficiency virus infection and organ transplantation. However CMV colitis had been rarely found in immunocompetent individuals. We experienced a case of an 83-year-old female patient, initially immune competent, who developed a massive lower gastrointestinal bleeding caused by CMV colitis. Previously, multiple antibiotics were used for nontuberculous *Mycobacterium* and other bacterial infections after total knee arthroplasty. Colonoscopy revealed multiple ulcerations and mucosal congestion with hemorrhage. In spite of ganciclovir therapy, our patient did not recover.

Key Words: Cytomegalovirus, Colitis, Immunocompetent, Nontuberculous *Mycobacterium*

서 론

장기 이식환자로 면역억제제를 투약 중이거나, *Human immunodeficiency virus* (HIV) 감염자 등과 같이 면역기능의 감소가 예측되는 환자가 아닌 환자에서 거대세포바이러스 (cytomegalovirus, CMV)의 감염은 드물다. 또한 그 감염증상이 다른 질환과 구별되는 특징이 뚜렷하지는 않기 때문에 조기 진단이 용이하지 않다. 본 증례는 평소 비교적 건강하였고 면역기능이 정상이었던 80대 고령의 환자가 퇴행성 관절염으로 인공 슬관절 치환술 시술 중에 난치성 감

염 균주인 비결핵성 *Mycobacterium* 균주에 감염되어 장기간 항생제 투약 및 입원 치료를 받던 중에 CMV에 중복 감염되었던 경우로 문헌고찰과 함께 환자의 경과를 보고하는 바이다.

증 례

83세 여자가 퇴행성 관절염으로 좌측 슬관절 인공관절 치환술을 받았다. 수술 후 수술창 및 인공관절 감염 증상으로 항생제 등으로 보존적 치료를 시행하였으나, 호전되

▶Received: Sep 22, 2009 ▶Revised: Oct 8, 2009 ▶Accepted: Oct 13, 2009

Address for correspondence: Seong Woo Nam, MD

Department of Internal medicine, National Medical Center, 18-79, Eulji-ro 6-ga, Jung-gu, Seoul 100-799, Korea

Tel: +82-10-9017-2358, Fax: +82-2-2269-7036, E-mail: kn37503@hotmail.com

지 않아서 수술 8주 후에 인공관절 이식부 제거 및 주변 소파술(debridement)을 시행받았다. 관절낭 검체에서 비결핵성 *Mycobacterium* 균주가 배양되었고 환자에게 vancomycin, rifampicin, levofloxacin 등을 투약하였으나, 수술창 감염 소견 등의 임상 증상이 호전되지 않아서 linezolid 등의 약물을 대체 투약하였다. 그 외에 *Klebsiella pneumoniae*균에 의한 요로감염증으로 imipenem 등의 항생제를 투여받던 중 입원 16주 경에 하복부 복통, 발열, 하루 5-6회의 수양성 설사 등의 증상이 발생하여 소화기내과로 진료 의뢰

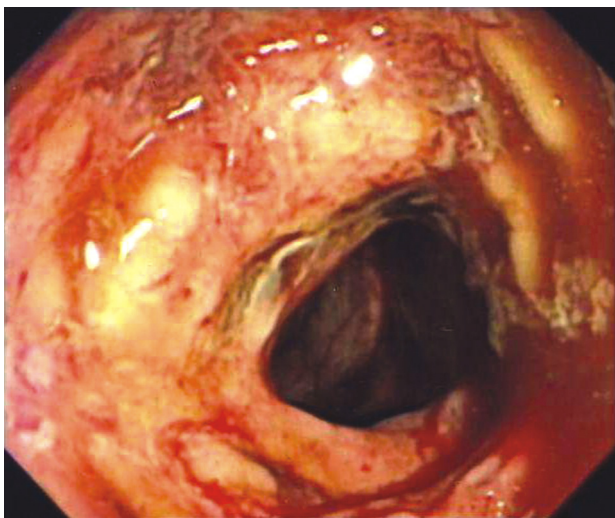


Fig. 1. Colonoscopic findings. Multiple ulcerations and congestion with active hemorrhage seen.

되었다. S상 결장경 검사에서 S상 결장에 다발성 미란과 주변부 부종이 관찰되어 조직생검을 시행하였다. 조직생검에서 궤양 주변부 만성 염증만이 관찰되고 육아종, 비결핵성 *Mycobacterium* 균주에 대한 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사, 거대세포바이러스 면역조직화학 염색 검사, 항산성(ACB) 염색 검사 등은 음성이었다. 대변 배양 검사는 특이 소견 없었으며, 대변 *Clostridium* 독소 검사도 이상 소견이 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 10,200/mm³(호중구 84%, 림프구 8%), 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 355,000/mm³이었고, 혈청 생화학검사서 알부민 2.0 g/dL, AST/ALT 17/20 IU/L, 총빌리루빈 1.0 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, 콜레스테롤 92 mg/dL, 혈액응고 검사에서 PT 14.3초(INR 1.15)이었다. 뇨단백은 음성이면서 간기능은 정상이어서 저알부민혈증은 환자의 식이섭취 저하에 따른 영양결핍과 장내 단백질 소실에 의한 것으로 추정하였다. 소염진통제, 항생제 중단과 함께 지사제 등으로 치료하였지만 증상 호전이 없었으며, 대량의 혈변이 발생하여 2주 후에 대장내시경 검사를 시행하였다. 회맹부의 점막상에는 특이 소견이 없었고, 횡행결장에서 S상 결장 사이에 부종, 경계가 분명하고 넓은 다발성 궤양, 출혈 등의 소견을 보였다(Fig. 1). S상 결장경 검사 결과와는 다르게 다시 시행한 궤양주변부 조직생검에서 궤양부 육아조직의 내피세포 등에서 거대세포성 변화 및 핵내봉입체들이 다수 관찰되었고, 거대세포바이러스 단클론항체 면역조직화

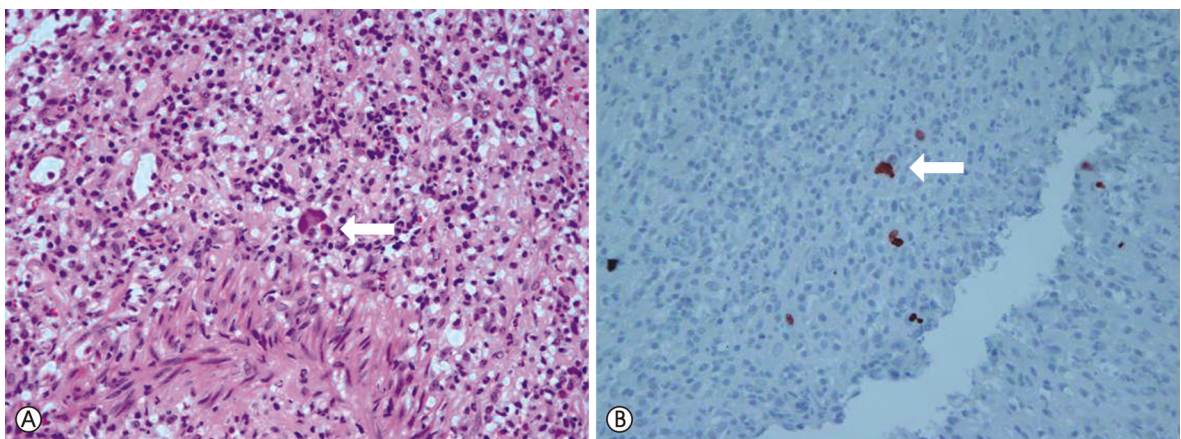


Fig. 2. Microscopic findings of colonoscopic biopsy specimen. (A) Light microscopic findings show large mononuclear cells with cytomegalovirus intranuclear inclusion bodies (arrow) (H&E stain, ×400). (B) Immunohistochemical stain using mononuclear antibody to cytomegalovirus shows positive reaction (arrow) (Immunohistochemical stain, ×400).

학 염색검사에서 강한 양성반응을 보였다(Fig. 2). 항산성 염색은 역시 음성이었다. 대장내시경 시행 시 말초혈액 검사에서 백혈구 $4,100/\text{mm}^3$ (호중구 95%, 림프구 2.8%), 혈색소 7.9 g/dL, 혈소판 $77,000/\text{mm}^3$ 이었고 혈중 CRP 122 mg/L이었다. 혈청 생화학 검사에서 알부민 1.7 g/dL, AST/ALT 15/10 IU/L, 총빌리루빈 1.0 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 나트륨/칼륨 133/2.5 mEq/L이었다. 부신피질호르몬 검사는 ACTH 41.9 pg/mL, cortisol 19.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 이상소견이 없었고 HIV 항체 검사는 음성이었다. 대장내시경 시행 전일에 시행한 뇨 배양 검사에서 대장균이 검출되었다. 혈액 D-dimer test 양성이었으며, 환자 사망 2일 전에 채취한 혈액 배양 검사에서 약제 다제 내성인 *Klebsiella pneumoniae*균이 다시 배양되어 혈소판 저하는 패혈증에 의한 것으로 보인다. 환자는 다제 항생제와 함께 12일간 ganciclovir를 투여 받았지만 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

거대세포바이러스는 장기 이식환자, HIV 감염환자, 크론병과 같은 만성성 장질환 등의 환자에서 질환 자체로 혹은 치료 경과 중에 발생한 면역기능의 저하로 기회 감염이 되는 것으로 알려져 있다¹⁾. 정상 면역기능을 가진 성인에서 거대세포바이러스 감염은 무증상인 경우가 일반적이며, 국내 자료는 없지만 인근 국가인 일본 정상 성인에서는 80-90%가 거대세포바이러스에 대한 중화항체를 가지고 있다고 보고된 바 있다²⁾. 그러므로 정상 성인에서 거대세포바이러스 위장관 감염은 매우 드물다. 국내에서는 김남일 등이 국내 학회지에 보고한 이후에 총 6예가 정상 면역 성인에서 발생한 거대세포바이러스 관련 위장관 질환으로 보고되었다³⁻⁸⁾. 뚜렷한 면역기능의 저하가 없는 환자에서 거대세포바이러스 위장관염이 생기는 이유와 기전에 대해 명확하게 알려진 바는 없다. 67예의 거대세포바이러스 감염에 관한 Page 등⁹⁾의 연구에 의하면 면역기능 저하가 없었던 10예 중 최근의 수술병력(80%) 및 상대적인 림프구 감소증(50%)이 선행 인자로 추정된다고 하였고, 치명률과는 65세 이상의 고령의 나이, 거대세포바이러스 감염을 의심하지 못하여 늦어진 진단과 치료 시기라고 하였다. 또한 치명률과 동반된 선행질환 사이에 유의한 상관관계는 없

다고 하였다. 본 증례도 83세 고령의 환자로 정형외과 수술 후에 난치성 감염균인 비결핵성 *Mycobacterium* 균주에 감염되어 장기간 다제 항생제 치료를 받던 중에 림프구 감소증이 발생하였고, 이후에 거대세포바이러스 감염이 증명되었고 또한 사망하였다.

증상 초기에 시행된 S상 결장경 검사 시에도 조직생검 및 거대세포바이러스 단클론항체 면역조직화학 염색 검사를 병변부에서 시행하였지만 거대세포바이러스 감염을 찾지 못하였다. 거대세포바이러스는 점막의 혈관내피세포를 침입하여 혈관염을 일으키고 섬유소 혈전으로 점막혈류가 폐쇄되어 허혈성 궤양이 발생하는 것으로 알려져 있다^{10,11)}. 거대세포바이러스 위장관 감염의 진단 방법으로 혈청 내 항체 측정, 조직의 바이러스 배양, 조직학적 소견, 조직검체의 거대세포바이러스 DNA 증명 등이 이용된다. 혈청 항체 측정 방법은 항체가 seroconversion이 될 때까지 기다려야 하고, 바이러스 배양도 시간이 많이 소요되어 진단이 늦어지기 때문에 조직생검 후 현미경 검사에서 정상세포보다 3배 가량 크기가 크고 투명한 혼륜(halo)에 둘러싸인 호염기성 핵내 봉입체를 찾음으로 진단하는 방법이 유용하다. 특히 궤양 기저 부위 결체조직 및 병변부에서 조직 검사를 하면 조직내 특징적인 봉입체가 흔히 관찰된다고 한다. 그러나 Kim 등⁶⁾은 궤양, 다발성 미란, 점막부종 등의 특징적 거대세포바이러스 감염의 내시경 형태를 띠지 않을 때에는 조직검체에서 거대세포바이러스 DNA를 확인하거나 바이러스 배양을 하면 진단에 유용하다고 하였다. 그러므로 S상 결장경 검사 시에 조직검체 DNA 검사를 시행하지 않은 것이 진단이 늦어진 이유일 수 있다. 그러나 의뢰받은 검사의로서 환자에게 관한 많은 정보가 없는 상황에서 내시경상 전형적인 궤양 병소가 없을 때에 DNA 검사 등 적극적인 거대세포바이러스 검사를 하는 것은 쉽지 않았다. 거대세포바이러스 위장관염은 면역상태가 정상인 경우에는 보존적인 치료의 방법으로 자연히 호전되는 경우가 많지만 고령이거나, 동반된 만성질환 등의 악화요인으로 증상이 진행되는 경우에는 면역기능 저하의 증거가 없어도 ganciclovir 등의 항바이러스제 사용을 포함한 적극적인 치료가 필요하다¹²⁾. 본 증례는 고령의 나이, 장기간 출혈 등으로 인한 전신 상태의 악화, 지연된 진단으로 인한 초기 투약 실패, 중복된 요로 세균 감염 등의 영향으로

적극적인 치료에도 불구하고 사망한 것으로 보인다.

요 약

거대세포바이러스는 장기이식 환자, HIV 감염 환자 등 면역기능이 저하된 환자에서 기회 감염을 일으킨다. 본 증례는 장기이식에 따른 면역억제제 투약이나 HIV 감염이 없이 거대세포바이러스의 기회감염으로 사망에 이른 증례이다. 정상 면역기능이었던 83세 여자가 퇴행성관절염으로 슬관절 인공관절 치환술을 받은 후 수술창 및 인공관절에 비결핵성 *Mycobacterium* 균주에 감염되었고, *Klebsiella pneumoniae* 균에 의한 중복 요로감염증으로 다제 항생제를 투여 받던 중에 하복부 복통, 발열, 혈변 등의 증상으로 대장내시경을 시행 받았다. 대장내시경에서 다발성 궤양, 출혈 등의 소견을 보여서 시행한 조직생검 및 면역조직화학염색검사로 거대세포바이러스 대장염이 진단되었고, 장결핵 소견은 없었다. 부신피질호르몬 검사 및 HIV 항체검사 등에 이상 소견 없었다. 환자는 ganciclovir를 투여 받았지만 사망하였다. 비결핵성 *Mycobacterium* 균주 감염과 같은 난치성 감염에 따른 다제 항생제 사용과 환자의 전신상태 악화가 림프구 감소와 그에 따른 면역기능 저하를 유발하여 거대세포바이러스의 기회감염이 발생한 것으로 추정된다. HIV 감염이나 면역억제제 투여의 경우와는 달리 ganciclovir 등 적극적 치료에도 불구하고 환자의 예후는 불량하였다.

REFERENCES

1. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993;119:924-35.
2. Stern H, Elek SD. The incidence of infection with cytomegalovirus in a normal population: a serological study in greater London. *J Hyg (Lond)* 1965;63:79-87.
3. Lee G, Kim NI, Gu JT, Suh JI, Yang CH, et al. A case of cytomegalovirus colitis in an immunocompetent adult. *Korean J Gastroenterol* 2000;35:649-53.
4. Song KH, Lee JH, Jang JS, Mun SH, Jang SJ, Rho MH, et al. A case of cytomegalovirus colitis in immunocompetent patient. *Korean J Med* 2002;62:218-22.
5. Kim EK, Myung SJ, Yang SK, Jung HY, Chang HS, Jang G, et al. Cytomegalovirus ileitis manifested by severe bleeding in an immunocompetent individual. *Korean J Gastroenterol* 2002;39:59-63.
6. Kim KH, Park BB, Baek HJ, Lee JH, Paek SW, Peck KR, et al. Cytomegalovirus-associated gastritis in immunocompetent adult. *Korean J Med* 2004;66:326-30.
7. Phyun LH, Ko KH, Kim E, Kwak SY, Hong SP, Hwang SG, et al. A case of cytomegalovirus gastric ulcer mimicking gastric cancer in an immunocompetent host. *Korean J Gastrointest Endosc* 2004;28:92-6.
8. Hyun YS, Lee OY, Yang SY, Cho KR, Baik SH, Lee SH, et al. A case of cytomegalovirus colitis in an immunocompetent adult presenting as pancolitis. *Korean J Med* 2006;70:429-33.
9. Page MJ, Dreese JC, Poritz LS, Koltun WA. Cytomegalovirus enteritis: a highly lethal condition requiring early detection and intervention. *Dis Colon Rectum* 1998;41:619-23.
10. Pasternack MS, Medearis DN Jr, Rubin RH. Cell-mediated immunity in experimental cytomegalovirus infections: a perspective. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 7:S720-6.
11. Roberts WH, Sneddon JM, Waldman J, Stephens RE. Cytomegalovirus infection of gastrointestinal endothelium demonstrated by simultaneous nucleic acid hybridization and immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:461-4.
12. Ng FH, Chau TN, Cheung TC, Kng C, Wong SY, Ng WF, et al. Cytomegalovirus colitis in individuals without apparent cause of immunodeficiency. *Dig Dis Sci* 1999;44:945-52.