

대한결핵 및 호흡기학회 제127차 춘계학술대회, 2019.04.13

생활환경에서의 NTM 감염

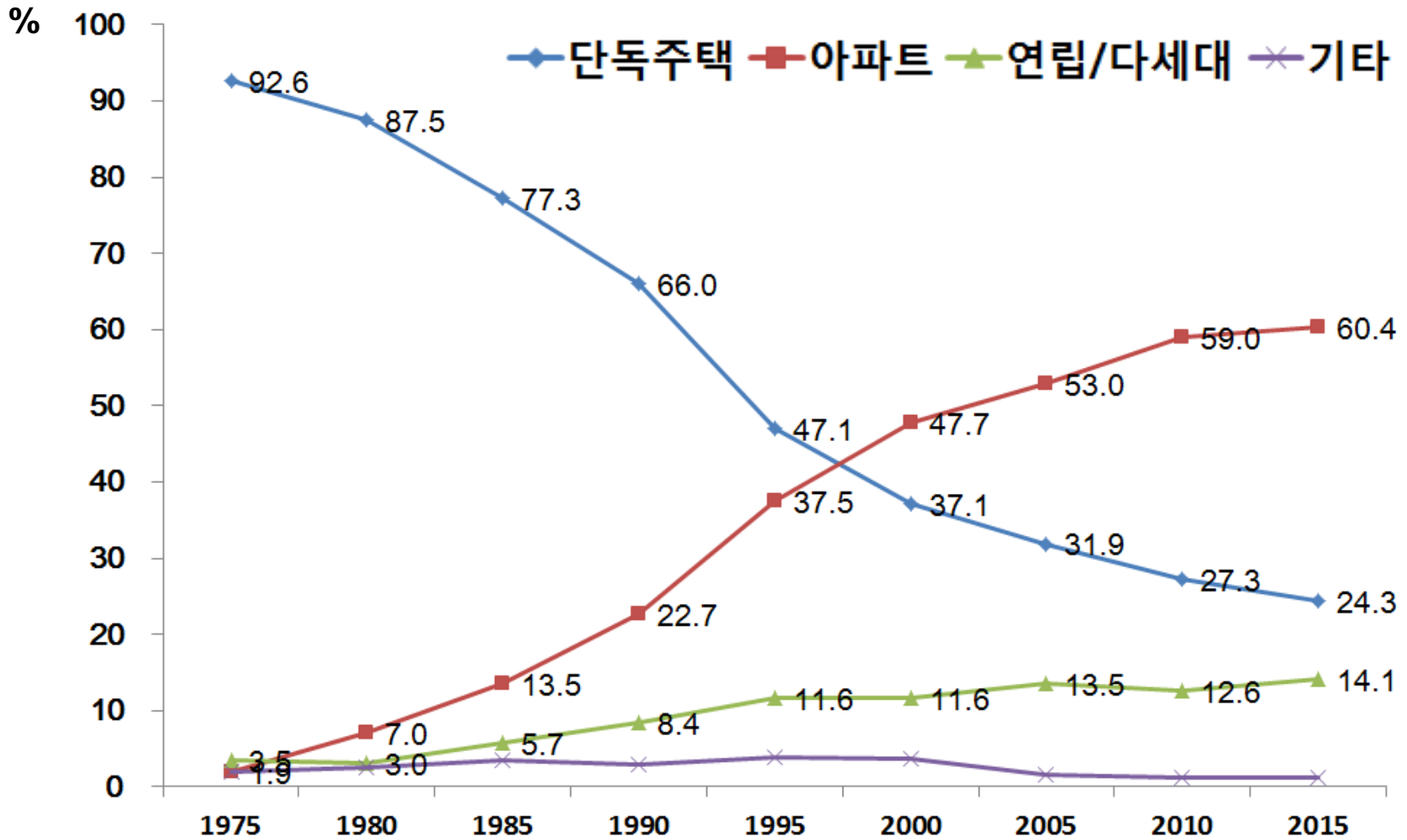
고 원 중

삼성서울병원 호흡기내과
성균관대학교 의과대학 내과학교실

NTM 검출되는 환경

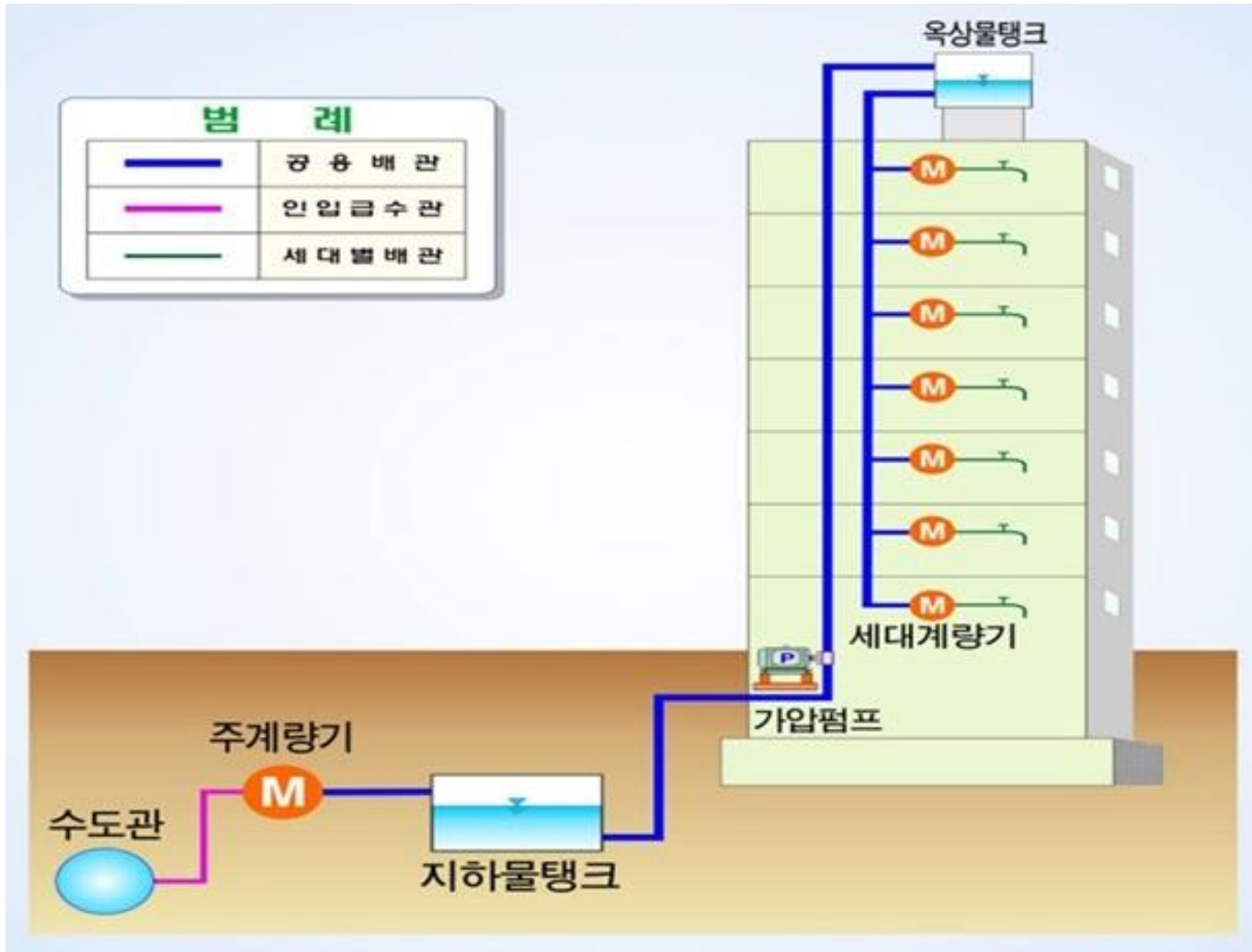
Natural water sources	Man-made water sources	Aerosols	Non-water sources
Streams	Drinking water pipelines	Showers	Dusts from natural soils
Rivers	Water tanks - hot and cold	Hot tubs	Dusts from potting soils and peat moss
Lakes	Hot tubs and indoor pools	Humidifiers	House dust
Seawater	Residential plumbing/ faucets/showerheads	Indoor swimming pools	
	Hospital plumbing/faucets	Operating rooms (heater-cooler units)	
	Ice machines and commercial ice		
	Bottled water		

우리나라 주택의 유형 추이 (1975-2015)

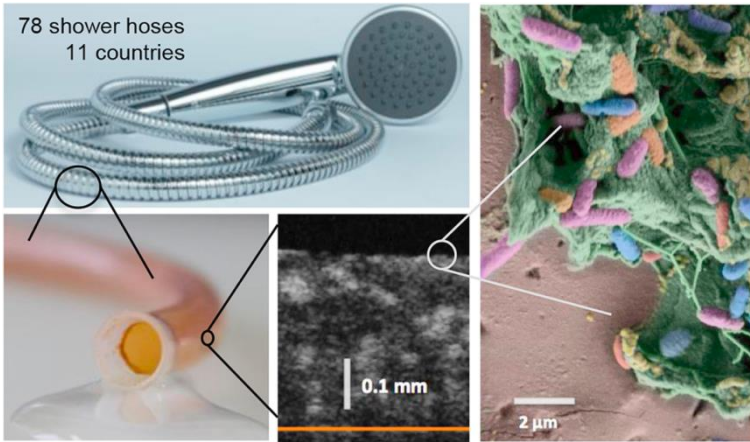


(통계청, 인구주택총조사)

아파트 공용배관 단면도

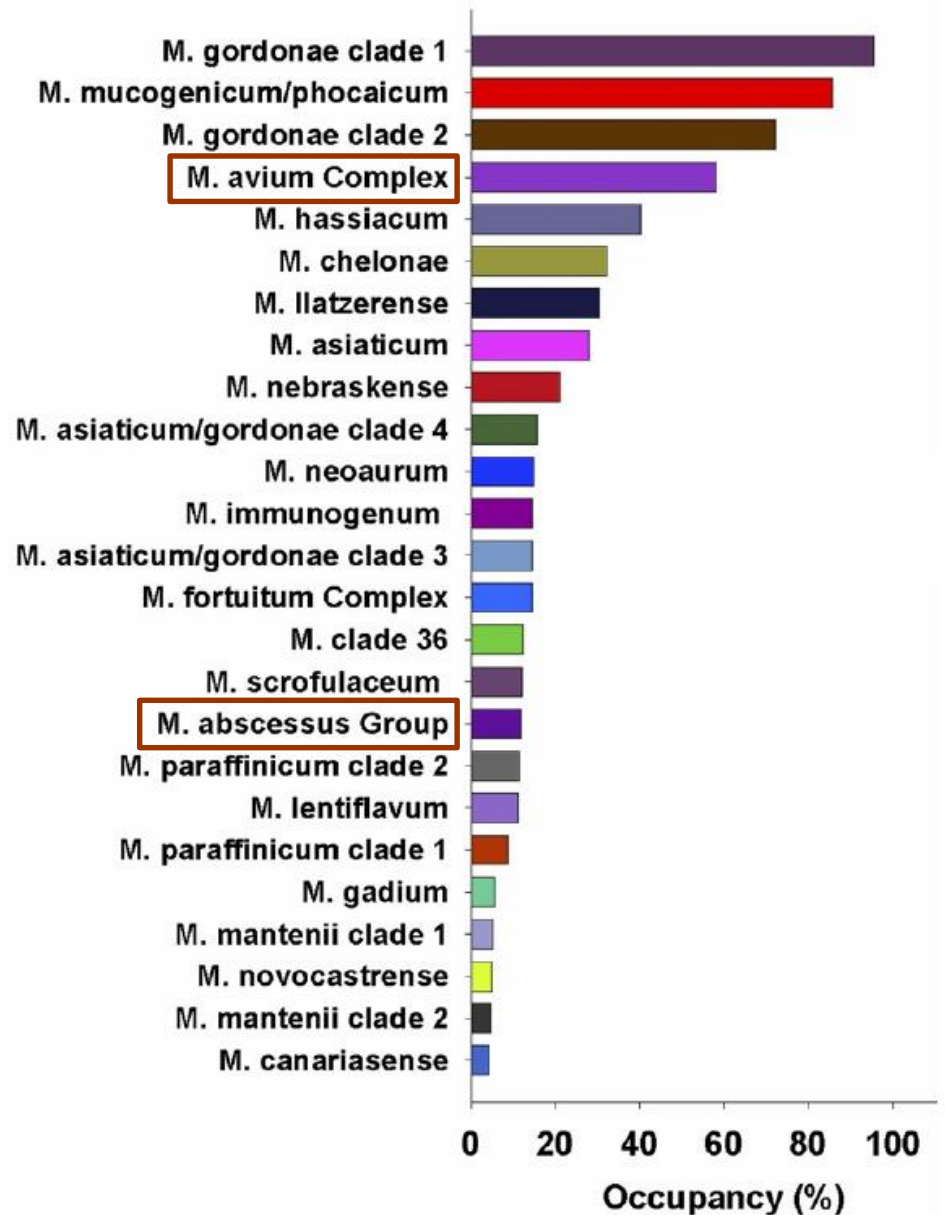


생물막(Biofilms) 형성과 NTM 증식



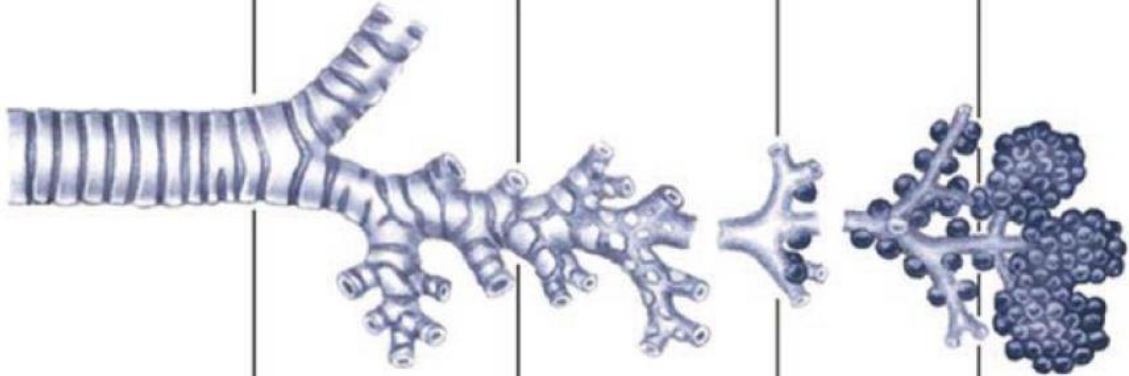
샤워꼭지 내 NTM

- 미국(n = 606)과 유럽 (n = 50)의 시민과학자 가정 샤워꼭지 biofilm 검체
- DNA 추출 후 16S rRNA gene sequencing



(Gebert MJ, et al. MBio 2018;9:e01614)

NTM Aerodynamic Particle Size: 0.5-5 μm

Conducting airways			Respiratory units	
Trachea	Segmental bronchi	Subsegmental bronchi (bronchioles)		Alveolar ducts
		Nonrespiratory	Respiratory	
				
Generations	8	16	24	26


>5 μm

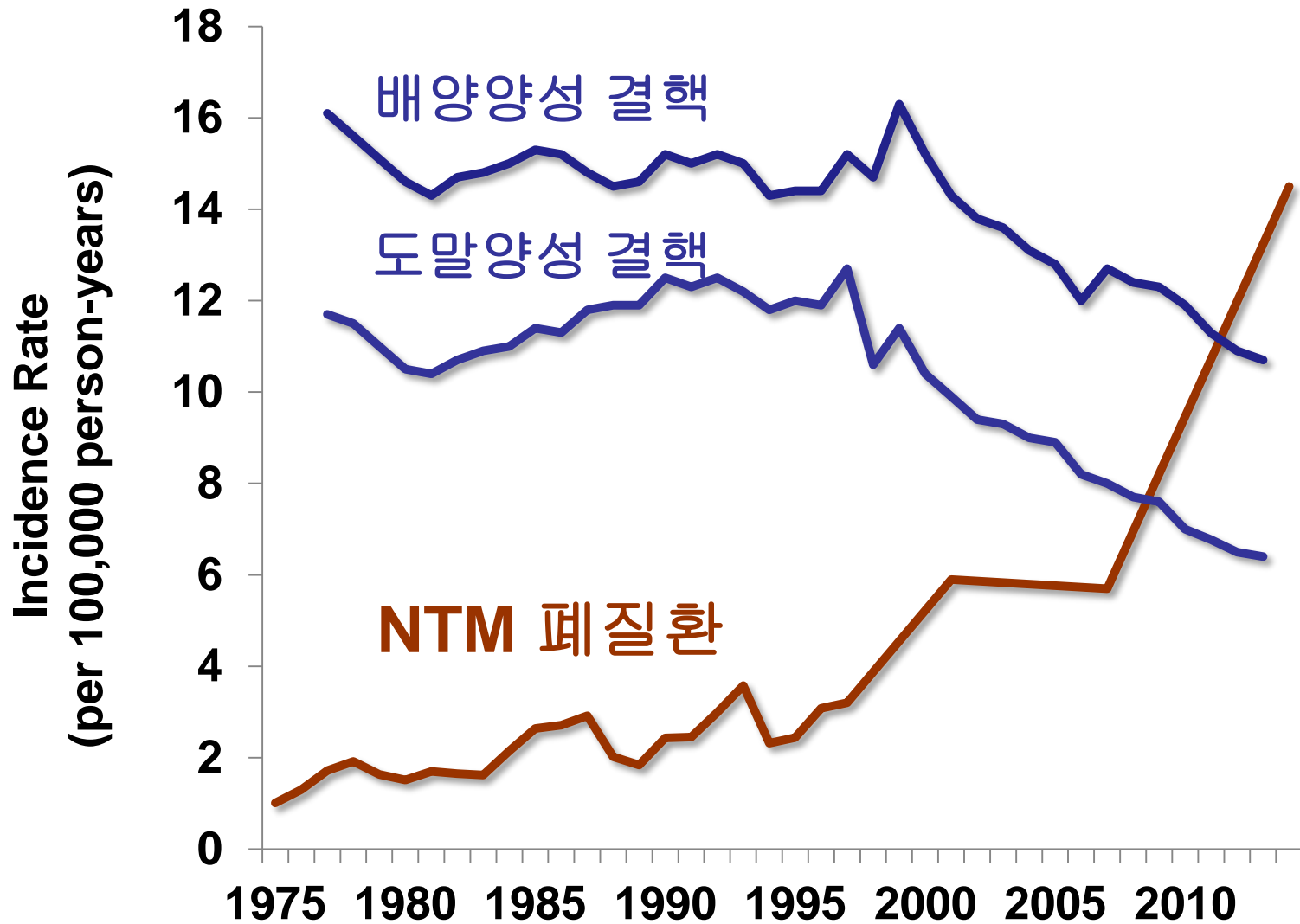

1.5–5 μm


<1.5 μm

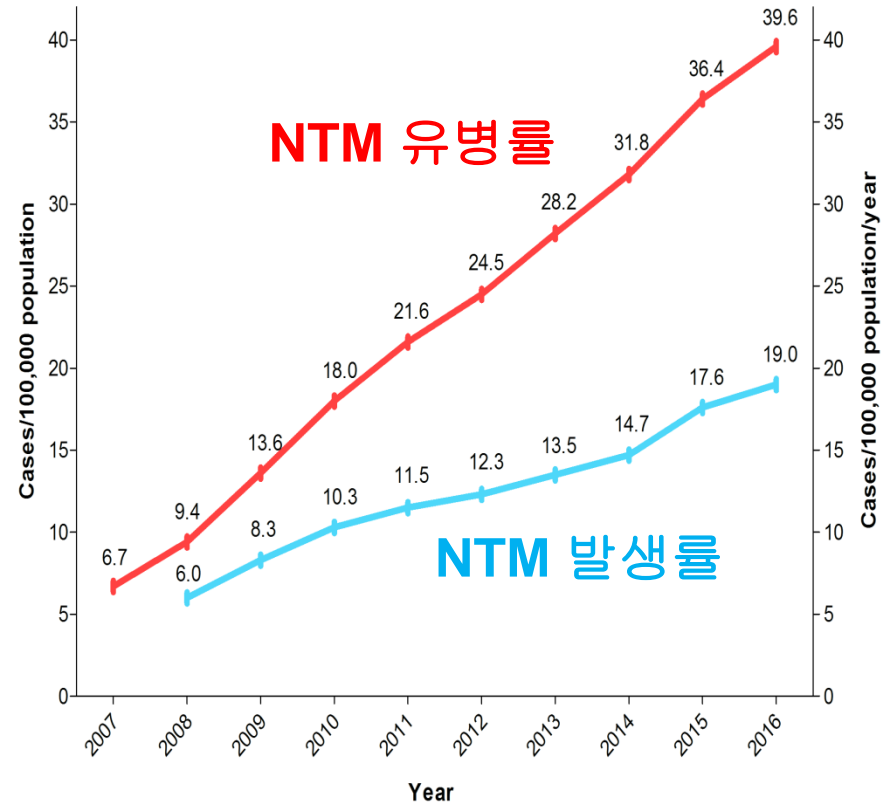
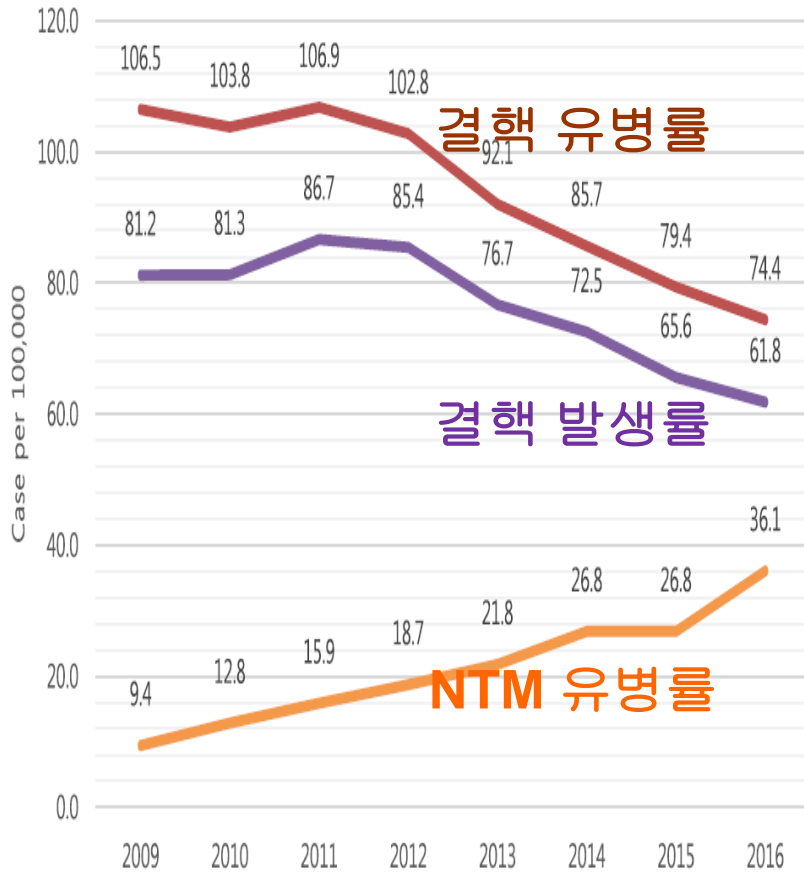
생활환경에서의 **NTM** 감염의 임상적 의미

NTM 폐질환 환자의 급속한 증가

NTM 폐질환 발생률 (일본, 1975-2015)



NTM 감염증 유병률과 발생률 (한국, 심평원 자료)



(Yoon HJ, et al. BMC Infect Dis 2017;17:432)
 (Lee H, et al. Emerg Infect Dis 2019;25:569)

생활환경에서의 **NTM** 감염의 임상적 의미

원인균 진단의 어려움, 혼합감염 진단의 어려움

NTM 폐질환 진단기준 (미국 ATS/IDSA, 2007)

임상적 기준

1. 호흡기 증상, 흉부엑스레이에서 결절성 병변 또는 공동성 병변의 존재 혹은 고해상도 전산화단층촬영(HRCT)에서 다병소의 기관지확장증과 동반된 다발성 결절의 존재
그리고
2. 다른 질환이 적절히 배제되어야 함

미생물학적 기준

1. 최소한 2회 이상의 객담에서 배양 양성 또는
2. 기관지세척액 1회에서 배양 양성 또는
3. 경기관지 폐생검 등 조직배양이 양성이거나 또는 조직검사서 육아종(*granuloma*) 등 마이코박테리아 감염의 병리학적 증거가 있으면서 1회 이상 객담 또는 기관지 세척액에서 배양이 양성

NTM 폐질환 진단기준 (미국 ATS/IDSA, 2007)

현재의 진단기준은 *M. avium complex* (MAC),
M. kansasii 그리고 *M. abscessus*에 가장 잘 적용된다.

미생물학적 기준

4. 드문 균주 혹은 일반적으로 오염균으로 간주되는 균주가 분리되는 경우는 전문가와 상담 필요
5. NTM 폐질환이 의심되지만 진단기준을 만족하지 못하는 경우에는 진단이 확실해 지거나 배제될 때까지 추적관찰이 필요
6. NTM 폐질환 진단 자체가 항생제 치료를 필요로 하는 것은 아니다. 항생제 치료는 개별적으로 치료에 따른 득실을 고려하여 판단

52세 여성: *M. massiliense* & *M. avium* 혼합감염



검사일자	순번	도말	액체	고체	검체	등정	Ot
2010-09-03	1	2+	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>	
2010-09-03	2	trace	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. avium</i>	
2010-09-03	3	trace			M31(sputum)		
2011-02-22	1				M31(sputum)		
2011-08-30	1				M31(sputum)		
2012-03-26	1				M31(sputum)		
2012-10-09	1		(+)	2+	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>	<i>M. avium</i>
2013-04-09	1	1+	(+)	1+	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>	
2016-02-23	1	1+	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. avium</i>	
2016-02-23	2	trace	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>	<i>M. avium</i>
2016-03-06	1				M31(sputum)		
2016-03-12	1				M31(sputum)		
2016-08-23	1		(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>	<i>M. avium</i>
2017-02-16	1		(+)		M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>	
2018-02-08	1	1+	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>	

48세 여성: 원인균?

M. massiliense & *M. intracellulare* 혼합감염?



M. massiliense 2회 배양
M. intracellulare 6회 배양

검사일자	순번	도말	액체	고체	검체	등정
2009-03-05	1	3+	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>
2009-03-16	1		(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-03-23	1	2+	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>
2009-04-06	1		(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-04-06	2		(+)	1+	M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-04-13	1	trace	(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-04-20	1	trace		trace	M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-05-12	1		(+)		M31(sputum)	<i>M. intracellulare</i>
2009-06-08	1				M31(sputum)	
2009-07-15	1	trace	(+)		M31(sputum)	
2009-09-10	1				M31(sputum)	
2009-11-03	1				M31(sputum)	
2009-12-29	1				M31(sputum)	
2010-02-23	1				M31(sputum)	
2010-04-26	1				M31(sputum)	
2010-06-28	1				M31(sputum)	
2010-09-07	1				M31(sputum)	

NTM 혼합감염 진단과 치료 문제

- *M. avium* + *M. intracellulare*
- *M. abscessus* + *M. massiliense*

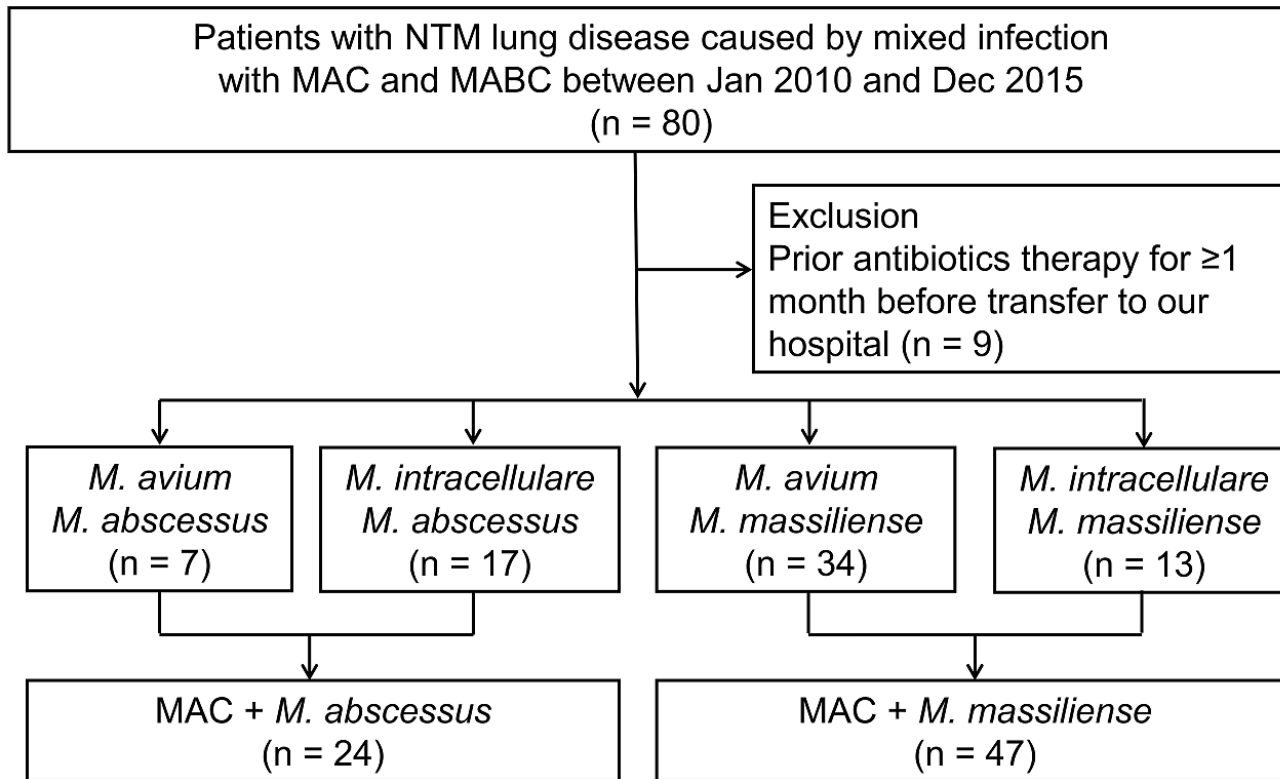
→ 치료약제 비슷

- MAC + *M. abscessus*
- MAC + *M. massiliense*

→ 한 쪽 균만 치료하면 macrolide 내성 발생 위험

MAC & MAB 혼합감염 진단 (삼성서울병원)

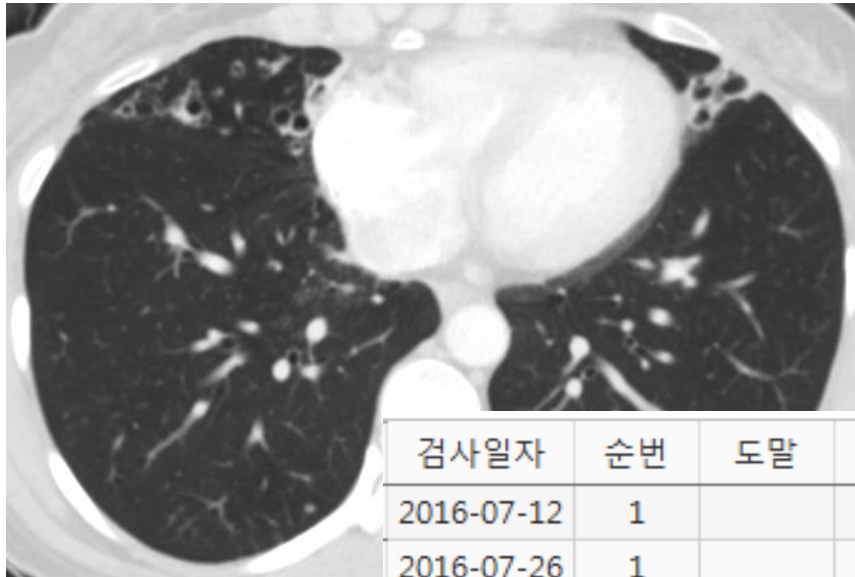
- MAC과 MAB 중에서 최소 2회 이상씩 다른 균이 각각 배양
- 각각 다른 균의 처음 배양시기 6개월 이내
- 담당의사가 2개의 균을 모두 원인균으로 판단



생활환경에서의 **NTM** 감염의 임상적 의미

항생제 치료 없이 경과관찰 중 원인균 변화

41세 여성: 경과관찰 중 원인균 변경 *M. massiliense* 자연호전 → *M. avium* 새로 감염



검사일자	순번	도말	액체	고체	검체	동정
2016-07-12	1		(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>
2016-07-26	1		(+)		M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>
2016-07-26	2		(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>
2016-09-20	1				M31(sputum)	
2016-11-22	1		(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>
2017-06-20	1				M31(sputum)	
2018-01-18	1		(+)		M31(sputum)	<i>M. massiliense</i>
2018-07-19	1		(+)	trace	M31(sputum)	<i>M. avium</i>
2019-01-10	1		(+)		M31(sputum)	<i>M. avium</i>

한 환자에서 경과관찰 중 여러 NTM 분리 (서울대병원)

Patterns of multiple NTM isolates	Number of patients
Transitional pattern	23 (69.7%)
A → B	21
<i>M. avium</i> → <i>M. abscessus</i>	6
<i>M. avium</i> → <i>M. intracellulare</i>	3
<i>M. abscessus</i> → <i>M. avium</i>	3
<i>M. intracellulare</i> → <i>M. avium</i>	2
<i>M. intracellulare</i> → <i>M. abscessus</i>	2
<i>M. avium</i> → <i>M. fortuitum</i>	1
<i>M. fortuitum</i> → <i>M. avium</i>	1
<i>M. fortuitum</i> → <i>M. kansasii</i>	1
<i>M. kansasii</i> → <i>M. avium</i>	1
<i>M. xenopi</i> → <i>M. abscessus</i>	1
A → B → C	2
<i>M. avium</i> → <i>M. intracellulare</i> → <i>M. abscessus</i>	1
<i>M. abscessus</i> → <i>M. fortuitum</i> → <i>M. avium</i>	1
Alternating pattern	9 (27.3%)
A → B → A	4
<i>M. abscessus</i> → <i>M. avium</i> → <i>M. abscessus</i>	1
<i>M. abscessus</i> → <i>M. mageritense</i> → <i>M. abscessus</i>	1
<i>M. abscessus</i> → <i>M. intracellulare</i> → <i>M. abscessus</i>	1
<i>M. avium</i> → <i>M. abscessus</i> → <i>M. avium</i>	1
A → B → A → X	4
<i>M. abscessus</i> → <i>M. avium</i> → <i>M. abscessus</i> → <i>M. avium</i> → <i>M. abscessus</i>	1
<i>M. intracellulare</i> → <i>M. abscessus</i> → <i>M. intracellulare</i> → <i>M. abscessus</i> → <i>M. intracellulare</i>	1
<i>M. intracellulare</i> → <i>M. avium</i> → <i>M. intracellulare</i> → <i>M. avium</i>	1
<i>M. abscessus</i> → <i>M. intracellulare</i> → <i>M. abscessus</i> → <i>M. avium</i>	1
A → B → C → B → C → B	1
<i>M. intracellulare</i> → <i>M. avium</i> → <i>M. abscessus</i> → <i>M. avium</i> → <i>M. abscessus</i> → <i>M. avium</i>	1
Simultaneous pattern	1 (3.0%)
A and B simultaneously	1
<i>M. avium</i> and <i>M. abscessus</i>	1

생활환경에서의 NTM 감염의 임상적 의미

항생제 치료 중 동일한 균 배양 지속
: **Persistence vs. New infection ?**

MAC 폐질환 치료 중 MAC 배양 지속: 치료실패

- 72 명 치료실패 환자 (12개월 치료 후 배양양성, 삼성서울병원)
- 치료기간 중앙값 32개월(IQR 24-41개월)
- **Macrolide 내성발생: 22% (16/72)**

Genotyping (rep-PCR)	49 patients with paired isolates (200 isolates, 524 single colonies)		
	Persistence (n = 13, 27%)	Mixed infection (n = 12, 24%)	New infection (n = 24, 49%)
Follow-up CLR DST			
Susceptible	9 (69%)	7 (58%)	21 (88%)
Intermediate	1 (8%)	0	0
Resistant	3 (23%)	5 (42%)	3 (12%)

M. abscessus 폐질환 치료 중 균 배양 지속

- 67명 환자, 삼성서울병원 (2002-2012)
- Genotyping (rep-PCR)
- **49% (n = 33): 치료실패 - 가래 배양 지속**
 - 8%: persistent infection (original strains)
 - 42% mixed infection (original stains + new strains)
 - 50%: new infection (new strains)
- 51% (n = 34): 치료성공 -가래 배양음전
 - 41%: 치료종료 후 NTM 폐질환 다시 발생
 - 64% MAC (different species)
 - 36% *M. abscessus* → all recurrence with new strains

생활환경에서의 **NTM** 감염의 임상적 의미

항생제 치료 중 다른 **NTM** 분리

MAC 폐질환 15개월 치료 중 다시 NTM 배양

검사일자	순번	도말	액체	고체	검체	동정	Other NTM
2015-09-08	1		(+)	1+	M31(sputum)	M. avium	M. intracellulare
2015-09-15	1		(+)	1+	M31(sputum)	M. intracellulare	M. avium
2015-09-15	2		(+)	1+	M31(sputum)	M. intracellulare	M. avium
2015-10-15	1	trace	(+)	trace	M31(sputum)	M. avium	
2015-12-15	1				M31(sputum)		
2016-02-16	1				M31(sputum)		
2016-06-07	1				M31(sputum)		
2016-09-01	1				M31(sputum)		
2016-12-15	1		(+)	trace	M31(sputum)		
2016-12-22	1		(+)	trace	M31(sputum)		
2017-03-23	1		(+)	trace	M31(sputum)		
2017-04-11	1		(+)	trace	M31(sputum)		
2017-07-04	1		(+)	trace	M31(sputum)		

← MAC 폐질환
치료시작

MAC 폐질환 15개월 치료 중 다시 NTM 배양

검사일자	순번	도말	액체	고체	검체	동정	Other NTM
2015-09-08	1		(+)	1+	M31(sputum)	M. avium	M. intracellulare
2015-09-15	1		(+)	1+	M31(sputum)	M. intracellulare	M. avium
2015-09-15	2		(+)	1+	M31(sputum)	M. intracellulare	M. avium
2015-10-15	1	trace	(+)	trace	M31(sputum)	M. avium	
2015-12-15	1				M31(sputum)		
2016-02-16	1				M31(sputum)		
2016-06-07	1				M31(sputum)		
2016-09-01	1				M31(sputum)		
2016-12-15	1		(+)	trace	M31(sputum)	M. abscessus	
2016-12-22	1		(+)	trace	M31(sputum)	M. abscessus	
2017-03-23	1		(+)	trace	M31(sputum)	M. abscessus	
2017-04-11	1		(+)	trace	M31(sputum)	M. abscessus	
2017-07-04	1		(+)	trace	M31(sputum)	M. abscessus	

← MAC 폐질환
치료시작

MAC 폐질환 치료 중 *M. abscessus* 배양

- University of Texas Health Science Center, Texas, USA
- 180명 nodular bronchiectatic form의 MAC 폐질환 치료
→ 53명(29%): 치료 중 *M. abscessus* 1회 이상 배양
- 32명(60%): *M. abscessus* 폐질환 ATS 진단기준 불만족
- 21명(40%): *M. abscessus* 폐질환 ATS 진단기준 만족
→ 8/21(38%): 새로운 공동의 발생, 기존 공동 크기 증가
→ 11/21(52%): *M. abscessus* 폐질환 치료시작
- MAC 폐질환 치료 중 *M. abscessus* 분리된 경우
주의깊은 추적관찰 필요

생활환경에서의 NTM 감염의 임상적 의미

성공적인 항생제 치료종료 후 동일한 균 재발
: Relapse vs. Reinfection ?

성공적인 항생제 치료종료 후 다른 균 재발

MAC 폐질환 성공적인 치료종료 후 MAC 또는 다른 NTM 폐질환 재발(Recurrence)

저자, 년도	환자	Recurrence	원인균	Relapse	Reinfection (New infection)
Wallace (2014)	155	74 (48%)	MAC	25%	75%
Boyle (2016)	190	46 (25%)	MAC	54%	46%
Koh (2017)	402	118 (29%)	55% (same) 45% (different)*	26%	74%
Lee (2015)	158	50 (32%)	MAC	-	-

* *M. avium* → *M. intracellulare* or *M. avium* → *M. abscessus*, etc.

(Wallace RJ Jr, et al. Chest 2014;146:276)

(Boyle DP, et al. Ann Am Thorac Soc 2016;13:1956)

(Koh WJ, et al. Eur Respir J 2017;50:1602503)

(Lee BY, et al. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:2972)

***M. abscessus* 폐질환 치료성공 후 NTM 폐질환 재발**

- 67명 환자, 삼성서울병원 (2002-2012)
- Genotyping (rep-PCR)
- 49% (n = 33): 치료실패 - 가래 배양 지속
 - 8%: persistent infection (original strains)
 - 42% mixed infection (original stains + new strains)
 - 50%: new infection (new strains)
- **51% (n = 34): 치료성공 - 가래 배양음전**
 - 41%: 치료종료 후 NTM 폐질환 다시 발생
 - 64% MAC (different species)
 - 36% *M. abscessus* → all recurrence with new strains

생활환경에서의 **NTM** 감염의 임상적 의미

NTM 폐질환 환자에서 **NTM** 노출 감소 방법

NTM 폐질환 환자에서 NTM 노출 감소 방법

- Use bacteriologic filters (pore size ≤ 0.45 μm) on taps and showerheads
- Disinfect showerhead by submerging in household bleach for 30 minutes
- Use showerhead with large holes (> 1 mm) to reduce mist formation
- Reduce aerosol exposures in bathrooms (fan and windows)
- Get rid of any and all humidifiers
- For drinking and cooking, boiling for 10 minutes kills NTM
- Avoid dust inhalation when gardening; moisten garden and potting soils

(Falkinham JO 3rd. Ann Am Thorac Soc 2013;10:378)

(Falkinham JO 3rd. Clin Chest Med 2015;36:35)

NTM 폐질환 환자에서 NTM 노출 감소 방법 : 환자 안내문 (1)

- 욕실 또는 기타 샤워/사우나 시설의 적절한 환기 NTM 감염에 취약한 기본적 조건들을 가지고 있을 경우, 샤워 대신 욕조에서 목욕을 하는 것이 더 바람직한지에 대해 의사와 상의하십시오.
- NTM 번식지가 되는 생물막을 제거하기 위해 샤워꼭지를 정기적으로 청소하시기 바랍니다. 가능한 샤워꼭지를 탈착, 분해한 후 비눗물로 문지르셔야 합니다. 청소 후에는, 칼슘 제거를 위해 식초에 담그십시오.
- 온수 속 NTM의 제거를 위해 가정용 온수기의 온도를 섭씨 55도(화씨 131도)로 올려주세요.

NTM 폐질환 환자에서 NTM 노출 감소 방법 : 환자 안내문 (2)

- 가습기는 조심해서 사용해주시기 바랍니다. 가능한 한 초음파 가습기 사용은 피하시고, 가습기 물통은 자주 청소해 주십시오. 가습기 물통은 희석하지 않은 표백제에 30분 정도 담그시고, 구석구석 깨끗이 헹구셔야 합니다. 가습기를 채울 때에는, 물을 10분 정도 끓여 NTM 을 제거하셔야 합니다. 가습기에 물을 붓기 전에 가열된 물이 약간 식을 때까지 기다리십시오.
- 화분용 영양토나 정원에서 일할 때는 먼지 입자 흡입을 방지하기 위해 비싸지 않은 마스크를 착용하시고, 흙에 물을 뿌려 공기에 날라다니는 입자들의 숫자를 줄이십시오.
- 위-식도역류질환(GERD)을 줄이기 위한 단계를 밟으십시오. 이를 초래하는 음식 섭취를 줄이고 사례를 일으키는 취약한 자세를 취하지 않도록 하십시오.

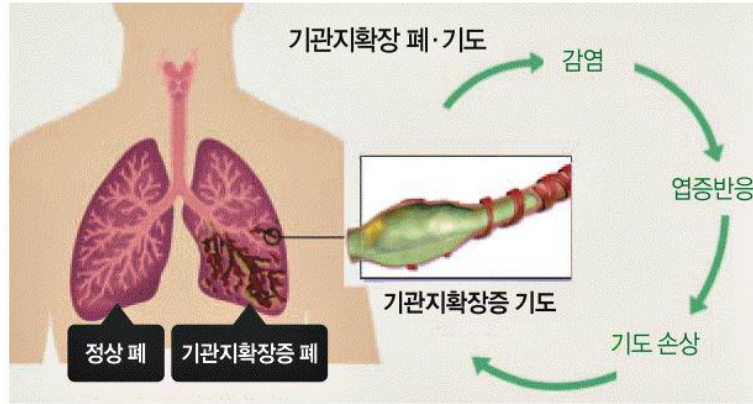
“만성 폐질환자, 반년에 한번 샤워기 헤드 갈아주세요”

고원중 삼성서울병원 교수팀 분석
‘비결핵 항산균’ 득실...폐렴 유발
가습기·대중탕 온탕도 피해야

“기관지확장증 등이 있는 만성 폐질환 자라면 가습기를 사용하지 말고 샤워기 헤드는 6개월~1년에 한 번 새 것으로 교체하는 게 좋습니다. 대중목욕탕의 온탕에 오래 앉아 있는 것도 피해야 합니다.”

고원중 삼성서울병원 호흡기내과 교수는 “하천·수돗물·토양 등 자연환경에 널리 분포하며 온수 샤워 때 발생하는 수증기에도 섞여 있어 누구나 매일 노출되는 ‘비결핵 항산균(抗酸菌·acid-fast bacteria)’ 감염은 기관지확장증·만성폐쇄성폐질환(COPD) 등 만성 폐질환을 앓는 환자에게 급성 폐렴 등을 일으켜 치명적일 수도 있다”며 이같이 조언했다.

샤워기를 오래 쓰다 보면 내부에 많은 ‘때’가 끼어 있는데 여기서 사는 비결핵 항산균들이 온수를 틀 때 수증기 형태로 함께 뿜어져 나와 기관지를 감염시키기 때문이다. 가습기도 비슷한 방식으로 수증기를 통해 항산균을 퍼뜨릴 수 있다. 건강한 사람에겐 문제가 되지 않지만 만성 폐질환자에게엔 급성 폐질환 등을 일으킬 수 있고 경과를 예측하기 힘들 때가 많아 주의해야 한다. 정수처리 과정 중



로 밖으로 배출한다. 하지만 감염 등으로 섬모들이 손상돼 점액이 잘 배출되지 않으면 세균이 번식해 만성적인 염증이 생기고 결국 기관지가 영구적으로 늘어난다. 기관지확장증인데 잦은 감기·독감이나 결핵·세균성 폐렴, 면역력 약화, 암모니아 등 독성물질 노출에 따른 염증·협착·괴사로 기관지 기능이 떨어지고 비대해져 반복적인 기침, 질거나 피가 섞인 가래가 생긴다. 증상 부위가 광범위하거나 COPD를 동반한 경우 호흡곤란·천명음(쌩쌩거림)이 발생할 수 있다. 2017년 기관지확장증으로 건강보험 진료료를 받은 사람은 약 7만5,600명, 결핵 환자는 3만6,000여명에 이른다.

항산균은 세포벽에 지질이 많아 일반적인 염색액으로 쉽게 염색되지 않지만 일단 염색되면 알코올·염산 등을 처리해

각각인 경우가 흔하다. 그래서 결핵보다 치료가 훨씬 어렵고 치료기간도 1년 반~2년은 걸린다. 그러나 병원성이 낮으며 사람을 통해 전염되지 않아 큰 주목을 받지 못해왔다.

고 교수는 “비결핵 항산균은 균을 배양해 현미경으로 검사해도 결핵균과 구분이 안 되고 흉부 X-선 검사나 컴퓨터 단층촬영(CT)을 해도 결핵과 비슷해 결핵으로 오진되는 경우가 적지 않다”며 “둘을 구분하려면 반드시 유전자 검사를 해야 한다”고 말했다.

그래서 과거에는 결핵이 아닌 비결핵 항산균 감염증으로 확진되기까지 1년 이상 걸리는 경우도 적지 않았다. 최근에도 유전자 검사를 하지 않은 채 결핵 약부터 쓰다가 듣지 않아 1~5개월 지나서 제대로 진단 받는 경우도 종종 있다.

양까지 마친 49명으로부터 배양된 500개 이상의 비결핵 항산균 유전자를 분석했더니 73%(36명)는 유전자 특징이 전혀 다른 새 균에 감염돼 있었다. 이들은 평균 32개월가량 치료를 받았지만 균은 제거되지 않았다. 49명 중 49%(24명)는 완전히 다른 균만 가지고 있었고 24%(12명)는 기존 균과 다른 균이 뒤섞여 있었다. 기존 감염균을 보유하고 있으면서 내성을 보인 환자는 27%(13명)에 그쳤다. 새로운 항생제나 복합 항생제 치료가 필요한 환자가 많다는 얘기가. 치료를 시작한 뒤 새로운 비결핵 항산균에 감염되는 데는 평균 12개월이 걸렸다. 25%는 6개월을 넘기지 않았다.

고 교수는 “우리나라는 아직 기초 연구도 부족한 만큼 일상 환경에 얼마나 퍼져 있는지 정확한 실태조사부터 서둘러야

생활환경에서의 NTM 감염

- NTM 은 우리의 주위 환경 어디에나 존재
- 현대화된 주택문화(샤워)로 인해 NTM 노출(흡입) 증가
- NTM 폐질환 환자의 급속한 증가
- NTM 폐질환 원인균 진단, 혼합감염 진단의 어려움
- 진단 후 항생제 치료 없이 경과관찰 중 원인균 변화
- 항생제 치료 중 새로운 균의 지속 감염
- 성공적인 항생제 치료종료 후 새로운 균 감염에 의한 재발
- NTM 폐질환 진단 후 NTM 노출 감소 노력 필요