

폐외 결핵의 진단과 치료

김 성 한 | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과

Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis

Sung-Han Kim, MD

Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Diagnosing extrapulmonary tuberculosis (E-TB) remains a challenge because clinical samples obtained from sites that are not easily accessible are sometimes paucibacillary, decreasing the sensitivity of diagnostic tests. Adenosine deaminase (ADA) is widely used for adjunct diagnosis of E-TB with extrasanguinous fluid. However, ADA is not a specific marker for E-TB, so a more specific test is urgently needed for the confirmation of E-TB. Recently, an IFN-gamma releasing assay using peripheral blood mononuclear cells and extrasanguinous fluid mononuclear cells, and the newly-developed Xpert MTB/RFP have shown promising results for the rapid diagnosis of E-TB. Although the regimen of antituberculous medication for E-TB is similar to that for pulmonary tuberculosis, the treatment of E-TB is occasionally complicated due to a paradoxical response during antituberculous therapy and after the completion of antituberculous therapy, especially in tuberculous lymphadenopathy. The proposed algorithm for the management of paradoxical response in tuberculous lymphadenopathy is presented, and the treatment for E-TB in various sites is briefly reviewed.

Key Words: Tuberculosis; Diagnosis; Therapeutics

서론

일반적으로 결핵 병변이 발생한 장소에 따라 폐결핵과 폐외 결핵으로 구분한다. 예를 들어 객담 도말 양성인면서 폐외 결핵이 동반된 경우는 폐결핵으로 분류한다. 그러나, 중격동 림파선염, 결핵성 심낭염, 폐실질에 이상소견을 동반

하지 않는 결핵성 흉막염은 폐외 결핵으로 분류한다. 미국의 결핵감시체계에 보고된 결핵 환자를 보면 폐외 결핵이 차지하는 비율이 1991년에는 16%에서 2001-2003년 사이에 약 20%로 일정하게 유지되고 있다[1]. 이러한 폐외 결핵의 빈도는 지역에 따라 다르게 보고되어 적게는 5%에서 많게는 35% 이상으로 보고되고 있다[1]. 미국에서 결핵 환자의 역학적 특성을 분석한 데이터에 따르면, 아시아계 인종이 다른 인종에 비해서 폐외 결핵의 빈도가 더 높은 것으로 보고하였다[2]. 또한, 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염과 면역억제제 사용에 따른 면역저하 환자가 증가하고 있으므로 폐외 결핵의 중요성은 점차 증가할 것으로 예상된다. 2011년에 우리나라의 결핵감시체계를 통하여 보고된 결핵 환자에서는 폐외 결핵

Received: October 11, 2013 Accepted: October 25, 2013

Corresponding author: Sung-Han Kim,
E-mail: kimsunghanmd@hotmail.com

© Korean Medical Association

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이 약 23% 정도를 차지하고 있다[3]. 폐결핵에 비하여 상대적으로 진단이 쉽지 않고 또한 보고율이 낮아서 실제보다 저평가되었을 것으로 추정한다.

과거 HIV 감염이 증가하기 이전에는 흉막이 폐외 결핵이 가장 흔하게 발생하는 부위였으나, 오늘날에는 림프절이 가장 호발하는 부위로 변화했다. 그러나, 우리나라의 결핵감시 체계를 통하여 보고된 폐외 결핵을 빈도별로 보면, 흉막, 림프절, 위장계, 골 및 관절, 파행성, 중추신경계, 그리고 비노생식계 순이다[3]. 여기서는 폐외 결핵의 진단과 치료에 대한 최신 지견을 중심으로 다루고자 한다.

폐외 결핵의 진단

폐외 결핵의 진단은 폐결핵에 비하여 상대적으로 세균학적인 확진이 쉽지 않다. 폐 결핵은 흉부 엑스선과 객담 검사(도말 및 배양)만으로도 쉽게 진단을 할 수도 있지만, 폐외 결핵은 가검물을 얻기 위하여 수술 등의 침습적 방법에 의존해야 하는 경우가 많다. 통상적으로 폐외 결핵 진단을 위한 검사에서 배양 양성률은 40~70% 정도로 폐결핵에 비하여 낮지만, 조직검사에서 괴사를 동반한 육아종(chronic granulomatous inflammation with necrosis)이 관찰되는 경우는 70~80%로 조직검사 소견이 폐외 결핵의 신속한 진단에 도움이 되는 경우가 많다[4]. 그러나, 이러한 조직학적 소견은 결핵뿐만 아니라 다른 질환(예: 비결핵성 항산균 감염, 진균감염, 브루셀라증, 매독 등)에서도 나타날 수 있기 때문에 해석에 주의가 필요하다. 그러므로, 조직에서 *Mycobacterium tuberculosis* 중합효소 연쇄반응검사 등을 시행하는 것이 조기진단에 도움이 되는 경우가 많다. 비록 신속한 진단에 도움이 되지 않지만, 결핵균 배양검사가 폐외 결핵 진단에 가장 중요한 검사이며, 이러한 배양검사에서 결핵균이 배양된 경우는 반드시 약제감수성검사를 시행하여야 한다. 폐외 결핵에서 약제감수성검사가 꼭 필요한 이유는 폐외 결핵 치료 시에 폐결핵과 달리 역설적 반응(paradoxical response, PR)이 약 20~30%정도 발생할 수 있기 때문에[5], 이러한 약제감수성검사는 역설적 반응과 내성 결핵에 의한

치료실패를 감별하는데 중요하기 때문이다. 폐외 결핵 환자에서 약제 내성률은 제한적이지만 연구에 따라서 다르게 보고된다. 외국에서 시행한 연구에서는 폐결핵 환자에서 약제 내성률보다 더 낮다는 보고도 있고[6], 폐결핵 환자와 비슷하다는 보고도 있다[7]. 최근 국내의 한 대학병원에서 시행한 폐외 결핵 환자에서 항결핵제 내성률에 관한 연구에 따르면 한 가지 약제이상에 내성인 경우가 8.9%이고 다제내성인 경우가 1.8%로 보고하여[8] 국내 전체 환자에서 약제 내성률과 비교해 본다면 비슷하거나 다소 낮은 것으로 나타났다.

폐외 결핵에서 세포 외 체액(extracellular fluid, ECF)을 얻을 수 있는 결핵성 뇌수막염, 결핵성 흉막염, 결핵성 복막염, 결핵성 심낭염 등에서는 ECF를 배양 또는 분자유전학, 생화학적 검사를 통해서 폐외 결핵을 진단하는 경우가 많다. ECF를 통한 생화학 검사 중에서 adenosine deaminase (ADA) 검사가 가장 널리 사용된다. 아직까지 ADA의 진단적 가치보다 월등한 검사는 없지만, ADA는 림프구가 분열하고 분화하는 것을 단순히 나타내는 지표로서 결핵균에 특이하게 반응하는 효소가 아니기 때문에 위양성의 가능성에 대해서 항상 염두에 두어야 한다. ADA의 결정점(cutoff) 수치는 ECF의 종류, 기저질환의 종류 등에 따라서 다양하게 보고되고 있다. 결핵성 뇌수막염의 경우 ADA 결정점을 5~10 IU/L로 했을 때 민감도는 44~100%, 특이도는 71~99%로 보고하고 있다[9]. 결핵성 흉막염의 경우 ADA 결정점을 40 IU/L로 했을 때 민감도는 92%, 특이도는 89%로 보고하고 있다[10]. 결핵성 복막염의 경우 ADA 결정점을 36~40 IU/L로 했을 때 민감도는 100%, 특이도는 97%로 보고하고 있다[11]. 특히, 간경화 환자에서는 ADA를 27 IU/L로 결정점을 낮추었을 때 민감도가 100%, 특이도가 93%로 유용하게 활용할 수 있다는 보고가 있다[12]. 그러나, 간경화 환자, HIV 감염자에서는 위음성이 흔하고, 결핵성 흉막염 또는 결핵성 뇌수막염보다 임상적으로 더 유용하지 않다는 주장도 있으므로 추가적인 연구가 필요하다. 결핵성 심막염의 경우 ADA 결정점을 40 IU/L로 했을 때 민감도는 88%, 특이도는 83%로 보고하고 있고[13], 류마티스 관절염, 사코이드증, 일부 세균성 심낭염에서도 ADA 수치가 증가될 수 있다.

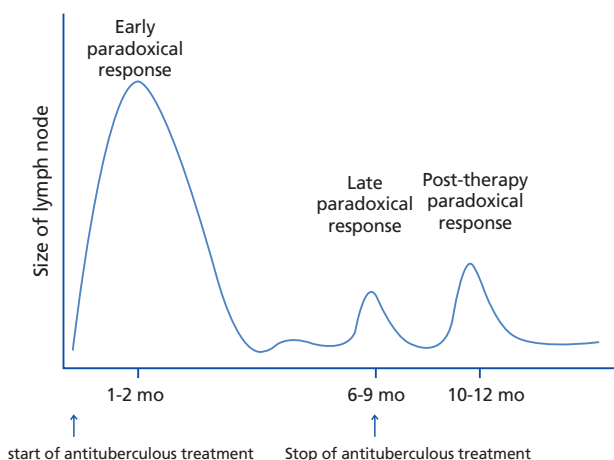


Figure 1. Time distribution of paradoxical response in tuberculous lymphadenopathy.

최근에 개발된 interferon- γ releasing assay (IGRA; 예: Quantiferon assay, T-SPOT.TB assay)는 폐결핵뿐만 아니라 폐외 결핵에서도 비침습적인 방법으로 결핵진단의 보조적인 수단으로 유용하다는 보고가 있다. 최근에 20개의 폐외 결핵 환자에서 IGRA를 시행한 연구를 메타분석한 자료에 따르면 Quantiferon assay와 T-SPOT.TB assay의 민감도가 각각 72%, 90%이고, 특이도가 각각 82%, 68%로 보고하였다[14]. 그러나, 결핵성 림프관염이나 결핵성 골관절염과 같은 만성 경과를 거치는 경우는 민감도가 더욱 높고, 결핵성 뇌수막염과 같은 급성 경과를 거치는 결핵의 경우는 민감도가 더욱 낮다는 보고도 있어서 해석에 주의가 필요하다[15]. 한 가지 재미있는 사실은 좁쌀결핵(military tuberculosis)의 경우 결핵피부반응 검사가 음성으로 나타나는 경우가 흔하지만, IGRA의 경우 한 소규모연구에서 민감도가 93%로 높게 나타남을 보고하였다[16]. 이는 IGRA의 경우 항원의 양이 IGRA 반응에 더 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다. 여기에 대해서는 추시 연구가 필요할 것으로 생각한다. 최근에는 폐외 결핵에서 ECF에 존재하는 세포를 이용하여 IGRA를 시행하여 민감도와 특이도를 높이려는 시도가 있다[17]. 또한, 최근에 개발된 Xpert MTB/RFP을 폐외 결핵의 여러 검체에 적용했을 때 전체적으로 민감도, 특이도가 각각 81%, 99%로 보고하여 폐외 결핵의 빠른 진단에 도움을 줄 것으로 기대한다[18].

폐외 결핵의 치료

폐외 결핵의 일반적인 치료원칙은 폐결핵과 같다. 그러나, 폐결핵과 달리 반복적인 조직검사를 통한 결핵 배양 결과를 바탕으로 치료경과를 평가하기는 어려워서 임상증상과 영상의학적 소견에 근거해서 판단해야 하는 어려움이 있다. 또한, 폐외 결핵의 경우 폐결핵과는 감수성이 있는 항결핵제를 쓰어도 불구하고 치료 도중 기존의 결핵 병변이 커지거나 새로운 결핵 병변이 생기는 현상, 즉 역설적 반응이 20-30%에서 발생할 수 있기 때문에 치료경과 판단에 훨씬 복잡함을 더하게 된다. 이러한 이유로 폐외 결핵의 경우 항결핵제를 시작하기 전에 적절한 검체를 얻어서 배양 검사를 실시하는 것이 추후에 항결핵제 사용 중에 생길 수 있는 복잡한 임상 상황에서 큰 도움을 준다. 이와 같은 역설적 반응은 가장 흔한 폐외 결핵인 림프절 결핵에서 비교적 잘 연구가 되어 있다. Cho 등[5]은 역설적 반응은 항결핵제 사용 후 평균 2개월째 잘 발생하며, 역설적 반응의 위험인자로 젊은 나이, 남성, 진단 당시 국소적 압통이 동반된 경우로 보고하였다. 또한, 항결핵제 치료 후에 재발률은 역설적 반응이 있었던 환자와 그렇지 않은 환자에서 차이가 없는 것으로 나타났다. 재미있는 사실은 이러한 역설적 반응은 bimodal distribution을 보일 수 있다. 즉, 처음 항결핵제를 시작하고 1-2개월째 역설적 반응이 집중적으로 생기고(early PR), 항결핵제를 중단하는 시점인 6-9개월째 역설적 반응이 생기는 경우가 있다(late PR) (Figure 1) [19]. 역설적 반응이 나타난 경우는 우선 내성 결핵, 불규칙한 약물 복용으로 인한 치료 실패를 먼저 감별해야 한다. 이러한 감별진단을 위해서는 약제 감수성 검사 결과가 중요하기 때문에 처음에 적절한 검체를 얻어서 약제감수성 검사를 시행하는 것이 폐외 결핵 치료에 중요하다. 또한, 항결핵제를 중단하고 나서 평균 4개월째 역설적 반응이 나타날 수 있는데 이를 치료 후 역설적 반응(post-therapy paradoxical response, PTPR)이라고 부른다(Figure 1). 즉, 결핵성 림프관염을 적절히 치료하고 나서 약제를 끊고 다시 림프절이 커졌을 때 미생물학적 재발뿐만 아니라 면역학적 기전에 의한 PTPR이 나타날 수 있으므로 치료 후에 림프절이 다시 커진 모든 환자에서 항결핵제

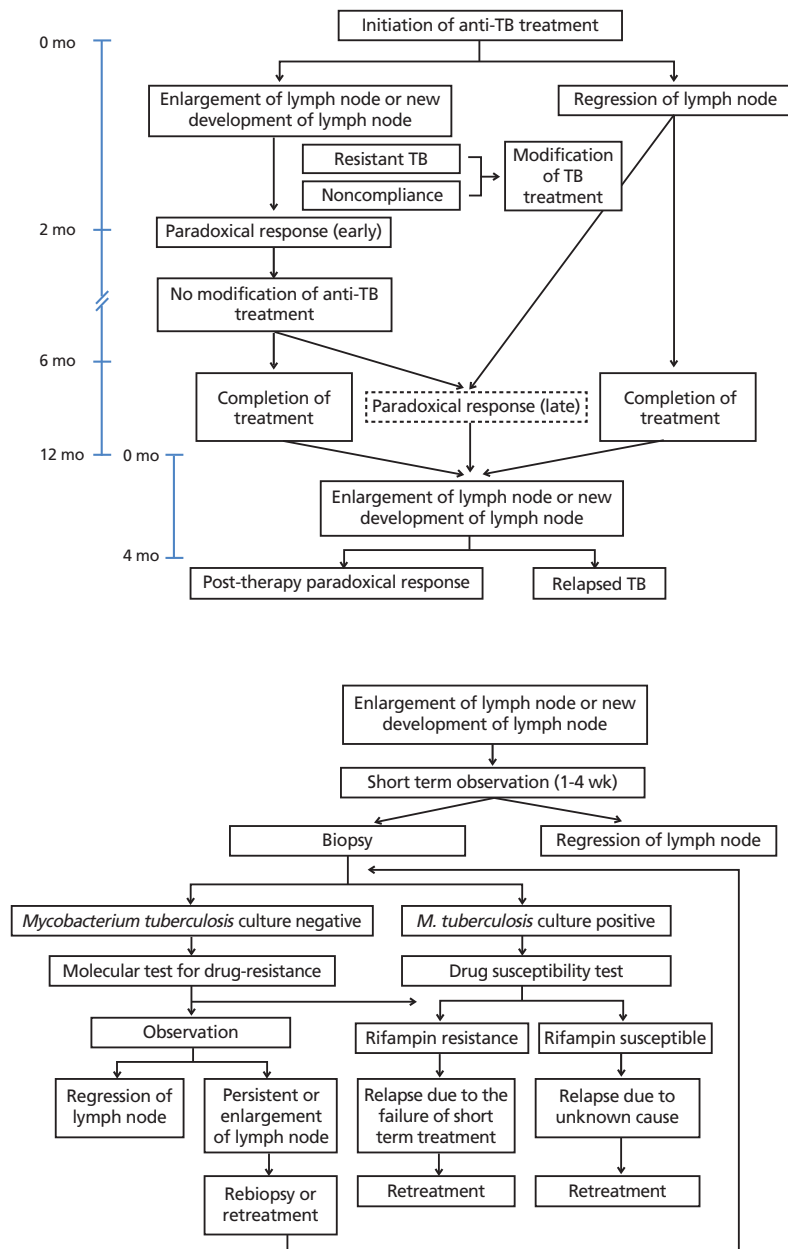


Figure 2. Proposed management of paradoxical response in tuberculous (TB) lymphadenopathy. (A) During antituberculous therapy. (B) After completion of antituberculous therapy.

를 다시 사용해야 하는 것은 아니다. 최근 Park [19] 등이 보고한 바에 의하면, 154명의 결핵성 림파선염을 치료하고 추적했을 때 약 15%에서 치료 후에 림프절이 커졌고 이 중 약 90%는 항결핵제를 쓰지 않고 호전되어 PTPR로 판단하였고 약 10% 미만에서 재발이 의심되어 항결핵제를 사용한 것으로 보고하였다. 재미있는 사실은 PTPR 환자의 약 1/4에서 다시 생검한 조직에서 acid-fast bacilli 양성으로 나타나고,

약 60%에서 *M. tuberculosis* PCR 검사에서 양성 소견을 보이며, 약 40%에서 과사를 동반한 육아종 소견이 조직에서 관찰되었지만 모두 최종 배양 결과는 음성으로 나타났다[19]. Figure 2에서는 결핵성 림파선염에서 치료 도중 역설적 반응과 치료 후 역설적 반응이 나타났을 때 진단과 치료적 접근법에 대해서 요약하였다. 그러나, 이러한 역설적 반응이 결핵성 림파선염이 아닌 다른 폐외 결핵에서는 위와 같은 역설적 반응에 대한 체계적인 연구가 부족하여 위와 같은 접근법에 주의가 필요하다. 예를 들어 뇌신경 결핵의 경우 치료 후에 다시 뇌신경 결핵 증상이 생겼을 때 역설적 반응과 재발이 어느 정도의 빈도로 나타나는지에 대한 연구가 부족하고, 진단적으로 검체를 얻기가 용이하지 않고, 재발했을 때 치료가 늦어진 경우 신경학적인 후유증을 고려할 때 보다 적극적으로 항결핵제 사용을 고려해야 할 수 있다.

결핵성 림파선염의 경우 특별한 경우를 제외하고는 치료 목적의 림프절 절제술을 일반적으로 흔히 시행하지는 않는다. 병변이 호전과 악화를 반복하거나 혹은 자연적으로 배농되기 직전의 커다란 림프절에 대하여, 흡인 또는 절개와 배농을 시행하는 방법이 검증은 되지 않았지만 치료에 도움을 주는 경우도 있다. 또한, 역설적 반응이 나타났을 때 스테로이드를 보조적으로 사

용하는 것에 대해서도 논란이 있지만, 심한 경우에는 사용을 고려하는 경우도 있다.

결핵성 수막염은 적절한 치료를 받지 않으면 대개 4-6주 내에 사망한다[1]. 또한 병의 경과 중에 일시적으로 증상이 호전되는 경우도 있어 진단과 치료가 늦어질 수 있다. 적절하게 결핵성 수막염을 치료하여도 사망률은 15-30%이며, 신경학적 후유증이 남는 경우도 흔하다. 그러므로, 임상적

으로 의심하고 빠른 진단적 검사와 적절한 항생제 치료가 예후에 중요하다. 항결핵제 중 streptomycin (SM)이 1946년 처음 나왔을 때 이 약의 효과에 대하여 처음 시도되었던 질환이 그 당시 치명적이었던 결핵성 수막염이었다. SM 단독치료만으로도 생존율이 30-50% 정도까지 증가하였으나 약제 내성과 높은 재발율이 문제점으로 드러났었다. 이 후 isoniazid (INH)가 병합요법으로 사용되면서 치료에 향상을 가져왔다. 결핵성 수막염의 급성기에는 수막의 염증이 심하기 때문에 결핵 약제들이 혈액뇌장벽을 잘 통과할 수 있지만, 염증이 소실되면 일부 약제들은 통과를 하지 못하여 효과가 떨어지는 것으로 알려져 있다. INH, pyrazinamide (PZA)는 혈액뇌장벽을 잘 통과하며, rifampicin (RFP), SM은 혈액뇌장벽을 잘 통과하지 못하지만 수막에 염증이 있을 때는 치료수준에 도달한다. Ethambutol (EMB)은 수막에 염증이 있어도 거의 뇌척수액에 도달하지 못한다. 최근에 EMB과 비교하여 폐 결핵환자에서 첫 2개월째 객담의 배양 음성률이 더 향상시키는 것으로 증명된 moxifloxacin의 경우 혈액뇌장벽을 비교적 잘 투과한다. 기본적인 치료 처방은 결핵 약제에 감수성이라면 폐결핵과 동일하다. 즉 첫 2개월 동안은 INH, RFP, PZA 그리고 EMB를 주며, 약제 감수성 결핵으로 확인된 환자에서는 INH와 RFP 두 가지 약제를 4-10개월 동안 유지한다. 미국흉부학회는 소아 및 사춘기 청소년의 속립성 결핵과 결핵성 뇌막염은 최소 9-12개월 동안 치료하도록 권장하고 있다. 한편 영국흉부학회는 중추신경계를 침범한 수막염은 12개월 기간의 치료를 권하고 있다. 그러나, 12개월 동안 치료하는 것은 세균학적 완치에 필요한 기간으로 보기에는 너무 길다는 주장이 있으며, 이보다 단기요법으로 치료해도 효과적이라는 증거도 있다. 최근 systemic review에 따르면 결핵성 수막염에서 6개월 단기 요법도 약제 내성률이 낮다면 충분하다는 연구가 발표되었다[20]. 한편, corticosteroids 보조적 사용의 이득에 대해서는 논란이 있지만, 베트남에서 시행한 결핵성 뇌수막에서 steroid 사용에 대한 무작위대조연구에서 steroid 사용의 이득이 증명되면서 모든 단계의 결핵성 수막염 환자에서 사용이 추천된다[21]. 특히 의식 변화, 정신 착란, 국소적 신경 장애, 하반신 마비 증세 등이 있거나 전산화단층촬영에서

뇌부종의 증거가 있을 경우에는 적극적으로 corticosteroid가 추천된다. 용량은 몸무게가 25 kg 미만인 소아에게는 dexamethasone을 8 mg/day, 무게가 25 kg 이상인 소아나 성인에게는 12 mg/kg 용량으로 첫 3주 동안 투여하고, 그 후 3주 동안에 증상의 호전을 보아 가면서 서서히 감량해나가다가 중지한다.

결핵성 흉막염의 치료목적은 추후의 폐결핵의 발생을 방지하고, 환자의 증상을 완화시킴과 동시에 관련되어 나타날 수 있는 합병증을 예방하는 것이다. INH와 RFP 약제의 9개월 치료도 재발이 없을 만큼 효과적이며, 6개월 표준 처방도 동일한 치료효과를 보인다. 상기 6개월 혹은 9개월 처방으로 적절한 치료를 받는 경우는 서서히 호전되기 시작하여 약 6주 쯤 쯤부터 흉부 사진에서 흉막액의 소실이 보이기 시작한다. 이중맹검 무작위대조시험에서 corticosteroids를 추가한 군에서 빠른 증상의 호전과 흉막액의 소실을 보였으나, corticosteroids가 흉막액의 소실과 흉막 비후의 후유증을 방지하지는 못하는 것으로 알려져 있다[22]. 증상이 심하고 대량의 흉막액이 있는 경우에 corticosteroids의 사용이 일부 도움을 줄 수는 있지만, 일상적인 처방으로 권하지는 않는다.

복막 혹은 장결핵 환자의 치료도 폐결핵 치료에 사용되는 6개월 표준 처방에 준해서 치료한다. 복막 결핵에서 corticosteroids의 보조적 치료의 역할에 대해서는 논란이 있다[23]. 복막결핵의 경우 경구 항결핵제를 제대로 복용하지 못하는 경우는 비경구로 투여할 수 있는 aminoglycoside 또는 quinolone제를 투여해서 도움을 받는 경우가 있다.

골관절 결핵의 경우 6-9개월 단기요법이 추천된다. 6개월 치료군에서 9개월 이상 치료군보다 재발률이 높다는 보고도 있어 9개월 치료를 선호하는 전문가도 있지만, 현재까지 9개월 치료가 6개월 치료보다 이득이 있다는 과학적 근거는 부족하다. 수술이 필요한 경우는 정확한 진단을 위해서, 또는 농양이 화학치로나 단순한 배농 등으로 조절이 되지 않는 경우, 그리고 하지마비가 동반되거나 화학치료에도 불구하고 하지마비의 가능성이 있을 경우는 수술을 고려해야 한다.

신장결핵도 우선적으로는 내과적인 치료가 필요한 질환이며, 폐결핵 처방에 준한 6개월 단기 표준 처방으로 치료한다. 그러나 요관 폐쇄로 인한 지속적인 염증, 혈뇨, 물콩

팔증(hydronephrosis), 그리고 콩팥기능부전 등이 발생하는 경우는 요관 스텐트(stent)나 콩팥창녕술(nephrostomy)과 같은 수술적 요법이 필요하다. 이러한 외과적 시술에 corticosteroids를 추가하는 방법에 대한 효과는 명확하지 않다. 과거에는 신장기능을 상실한 경우 콩팥절제술을 자주 시행했지만, 최근에는 효과적인 항결핵제가 도입되면서 합병증이 없는 콩팥 결핵에 대하여 콩팥절제술이 필요한지는 의문이 제기되고 있다. 그러나, 조절되지 않는 고혈압 혹은 지속적인 옆구리 통증, 지속적인 결핵성 방광염과 결석 형성 등을 막기 위하여 콩팥절제술을 고려할 수 있다. 남녀 생식기계의 결핵도 6개월 단기 표준 처방으로 치료한다. 그러나, 적절한 약물치료에도 치료를 실패한 경우는 수술을 고려할 수 있다. 또한, 생식기계 결핵은 불임을 유발할 수 있다.

심장막 결핵의 경우에도 6개월 표준 처방으로 치료하며, 치료 첫 11주 동안의 corticosteroids의 보조적 치료를 권하고 있다. 즉 첫 4주 동안은 prednisone 60 mg/day, 다음 4주 동안은 30 mg/day, 그 다음 2주 동안은 15 mg/day, 그리고 마지막 1주(11주 째) 동안은 5 mg/day로 감량한 후에 중지한다. Prednisone 사용에 대한 무작위 이중맹검 대조 임상시험은, prednisone의 보조적 사용이 교착성 심장막염의 위험률을 감소시키지는 못하지만, 심장막액의 빠른 소실과 반복적인 심장막 천자의 빈도를 줄이고 사망률을 감소시킬 수 있음을 증명하였다[24]. 심낭절제술(pericardiectomy)은 내과적 치료에 반응하지 않는 경우 초기에 시행하는 것이 예후에 좋은 것으로 알려져 있는데, 이러한 수술의 적응증에는 아직 논란이 있다. 교액성 심낭염이 생긴 경우나 심낭 압전(cardiac tamponade)이 생긴 경우는 일반적으로 심낭절제술이 추천된다. 또한, 3개월 동안 내과적 치료에도 심장의 크기가 지속적으로 커져 있거나 심장의 기능이 떨어질 때는 수술을 고려할 수도 있다.

결론

폐외 결핵의 발생비율은 전체 결핵 환자 중에서 일정한 비율로 지속적으로 발생하고 있다. 폐외 결핵의 치료는 폐결핵

과 유사하지만, 일부 환자(예: 결핵성 뇌수막염, 결핵성 심낭염)에서는 스테로이드의 보조적 사용이 도움이 될 수 있다. 또한, 폐결핵과는 달리 면역학적인 기전에 의한 역설적 반응의 빈도가 높아서, 치료 도중 또는 치료 후에 치료실패와 재발과의 감별에 어려움이 있을 수 있다. 그러므로 폐외 결핵이 의심되는 환자에서는 미생물학적 진단을 위한 가능한 검체를 확보하고 약제감수성 검사를 시행하는 것이 이러한 임상적인 어려움을 해결하는데 도움이 된다.

Acknowledgement

This study was supported by a grant from the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (grant NRF-2013R1A1A1A05004354).

찾아보기말: 결핵; 진단; 치료

ORCID: Sung-Han Kim: <http://orcid.org/0000-0002-6596-8253>

REFERENCES

- Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 2011.
- Asghar RJ, Pratt RH, Kammerer JS, Navin TR. Tuberculosis in South Asians living in the United States, 1993-2004. Arch Intern Med 2008;168:936-942.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2012 Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea [Internet]. Seoul: Bokjiro; 2013 [cited 2013 Dec 26]. Available from: http://www.bokjiro.go.kr/data/statusView.do?board_sid=297&data_sid=6090680.
- Kim SH, Choi SJ, Kim HB, Kim NJ, Oh MD, Choe KW. Diagnostic usefulness of a T-cell based assay for extra-pulmonary tuberculosis. Arch Intern Med 2007;167:2255-2259.
- Cho OH, Park KH, Kim T, Song EH, Jang EY, Lee EJ, Chong YP, Choi SH, Lee SO, Woo JH, Kim YS, Kim SH. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. J Infect 2009;59:56-61.
- Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. Clin Infect Dis 2009;49:1350-1357.

7. Yang H, Field SK, Fisher DA, Cowie RL. Tuberculosis in Calgary, Canada, 1995-2002: site of disease and drug susceptibility. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:288-293.
8. Cho OH, Park KH, Park SY, Moon SM, Chong YP, Kim MN, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS, Kim SH. Drug-resistant extrapulmonary tuberculosis. *Infect Chemother* 2011;43:258-261.
9. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:243-261.
10. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:777-786.
11. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, Arrese M, Soza A, Viviani P, Letelier LM. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:705-710.
12. Liao YJ, Wu CY, Lee SW, Lee CL, Yang SS, Chang CS, Lee TY. Adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis among patients with underlying liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5260-5265.
13. Tuon FF, Litvoc MN, Lopes MI. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis: a systematic review with meta-analysis. *Acta Trop* 2006;99:67-74.
14. Fan L, Chen Z, Hao XH, Hu ZY, Xiao HP. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;65:456-466.
15. Cho OH, Park KH, Kim SM, Park SJ, Moon SM, Chong YP, Sung H, Kim MN, Jeong JY, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS, Kim SH. Diagnostic performance of T-SPOT.TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection. *J Infect* 2011;63:362-369.
16. Lee YM, Park KH, Kim SM, Park SJ, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH. Diagnostic usefulness of a T-cell-based assay in patients with miliary tuberculosis compared with those with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2013;56:e26-e29.
17. Kim SH, Cho OH, Park SJ, Lee EM, Kim MN, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Lee SA, Kang JK. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Clin Infect Dis* 2010;50:1349-1358.
18. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, Mazzola E, Dal Monte P, Pascarella M, Borroni E, Mondo A, Piana F, Scarparo C, Coltella L, Lombardi G, Cirillo DM. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2012;40:442-447.
19. Park KH, Lee MS, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH. Incidence and outcomes of paradoxical lymph node enlargement after anti-tuberculosis therapy in non-HIV patients. *J Infect* 2013;67:408-415.
20. Van Loenhout-Rooyackers JH, Keyser A, Laheij RJ, Verbeek AL, van der Meer JW. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1028-1035.
21. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, Nguyen QH, Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, Nguyen NL, Nguyen HD, Vu NT, Cao HH, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Stepniewska K, White NJ, Tran TH, Farrar JJ. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-1751.
22. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001876.
23. Haas DW. Is adjunctive corticosteroid therapy indicated during tuberculous peritonitis? *Clin Infect Dis* 1998;27:57-58.
24. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AE. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005;112:3608-3616.

Peer Reviewers' Commentary

결핵은 인체 내 모든 장기에 발생할 수 있으나, 폐외 결핵은 폐결핵보다 임상 양상이 복잡 다양하고, 결핵병변에 결핵균 수가 비교적 적어 결핵균이 검출되지 않는 경우도 많다. 진단이 쉽지 않다. 또한 치료 과정 중에 발생하는 역설적 반응 등으로 인해 치료 과정에서 여러 가지 혼란에 직면할 수 있다. 본 논문은 이러한 폐외 결핵의 임상양상과 특성, 진단, 치료에 대해 상세히 기술하였으며, 진단의 어려움을 극복하기 위해 다양하게 시도되고 있는 여러 검사들의 최신 지견을 소개하고 있다. 뿐만 아니라 폐외 결핵 치료 시 직면할 수 있는 역설적 반응에 대한 접근 방법도 매우 심도 있게 다루고 있어, 치료 과정 중 역설적 반응을 경험하게 될 많은 임상 의들에게 큰 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]