

결핵흉막염 치료 중에 발생한 역설적 반응에 대한 연구

을지대학교 의과대학 을지병원 내과학교실

송은주, 백대현, 정준영, 이상렬, 이명하, 이성혁, 이재형, 이기덕, 이병훈, 김상훈

Paradoxical Response Developed during the Antituberculous Treatment in Tuberculous Pleurisy

Eun Ju Song, M.D., Dae Hyun Baek, M.D., Jun Young Jung, M.D., Sang Ryul Lee, M.D., Myong Ha Lee, M.D., Sung Hyuk Lee, M.D., Jae Hyung Lee, M.D., Ki Deok Lee, M.D., Byoung Hoon Lee, M.D., Sang Hoon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Eulji Hospital, College of Medicine, Eulji University, Seoul, Korea

Background: A paradoxical response is defined as the radiological and clinical worsening of a previous lesion or the development of new lesion after initial improvement during the process of antituberculous treatment. The related factors for the development of a paradoxical response in patients with tuberculous pleurisy are not certain.

Methods: We selected patients with tuberculous pleurisy who had been treated for more than 4 months. The changes on the serial chest X-ray findings before and after treatment were reviewed. Paradoxical responses were regarded as any worsening or development of new lesion at least 2 weeks after the initiation of treatment. The baseline clinical characteristics and laboratory findings of the peripheral blood and pleural fluid were compared between the patients with a paradoxical response and the patients without a paradoxical response.

Results: Paradoxical responses appeared in sixteen patients (21%) among the 77 patients. It took a mean of 38.6 days after the treatment and the time to resolve the paradoxical response was a mean of 32.1 days. For the patients with a paradoxical response, the median age was younger (30.5 years vs 39.0 years, respectively) and the lymphocytic percentage of white blood cells in the pleural fluid was higher (82.1% vs 69.6%, respectively) than for the patients without a paradoxical response.

Conclusion: The development of a paradoxical response during the treatment of patients with tuberculous pleurisy was not rare and this was related with the age of the patients and the percentage of lymphocytic white blood cells in the pleural fluid. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:427-432)

Key Words: Tuberculous pleurisy, Paradoxical response, Antitubercular agents

서 론

결핵 환자의 치료 중에 결핵 이외의 다른 이차적 감염 소견이 없고 억제내성균에 의한 감염 등의 치료실패의 다른 설명 가능한 이유 없이 치료시작 당시에는 없던 새로운 병변이 생기거나 이전의 병변이 악화되는 것을 역설적 반응(paradoxical response)이라 한다^{1,2}. 이는 항결핵제 치

료시작 2주 이후부터 12주 사이에 주로 발생하며, 모든 결핵성 질환에서 발생가능하나 결핵림프절염, 결핵흉막염, 두개내 결핵종 등에서 좀더 빈번하게 관찰된다³. 발생 원인은 아직까지 정확히 밝혀져 있지 않으나, 항결핵제 투여 후 결핵으로 억제된 면역력이 회복되면서 결핵균 사멸시에 유리되는 항원에 대한 숙주의 반응이 활발해지면서 나타나는 일종의 세포 매개성 반응으로 받아들여지고 있다⁴. 이러한 이유로 역설적 반응을 면역 반응(immunological rebound)으로 생각하여 면역복구 질환(immunorestitution disease)이라 부르기도 한다⁵.

결핵 치료 중의 역설적 반응의 발생빈도는 HIV (human immunodeficiency virus) 음성 환자에서 6~30%^{3,6-8}와 양성 환자에서 11~36%⁹⁻¹¹로 다양하게 보고되고 있으나, 국내에서 이러한 역설적 반응과 관련 인자에 대한 연구는

Address for correspondence: Byoung Hoon Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Eulji Hospital, College of Medicine, Eulji University, 280-1, Hagye-dong, Nowon-gu, Seoul 139-872, Korea
Phone: 82-2-970-8625, Fax: 82-2-970-8621
E-mail: hoonakr@eulji.ac.kr
Received: Apr. 29, 2008
Accepted: Jun. 2, 2008

많지 않고, 결핵흉막염 등과 같이 단일 질환에 대한 것은 더욱 드물다. 국내 연구로는 Kim 등⁷의 연구가 있으나 주로 폐결핵 환자를 대상으로 하였던 연구였으며, 결핵흉막염 환자를 대상으로 하였던 연구는 Al-Majed³의 보고가 있으나 역설적 반응의 발생과 관련된 인자에 대한 언급은 없었다. 이에 저자들은 HIV 음성인 결핵흉막염에서 역설적 반응의 발생 양상과 발생 관련인자에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2004년 1월부터 2006년 12월까지 을지병원에서 결핵흉막염으로 치료를 받았던 환자들 중에서, 의무기록 열람을 통하여 내성 결핵이 아니면서 일차 항결핵 약제를 4개월 이상 복용하였고, 순차적 흉부 방사선 사진의 분석이 가능하였던 환자를 선별하였다. 결핵흉막염은 임상 소견 및 흉부 방사선 사진상 결핵흉막염에 합당한 소견을 보이면서 객담, 흉수 혹은 흉막조직에서 항산균 도말, 결핵균 배양 또는 TB-PCR 검사에서 양성일 때, 흉막생검에서 육아 종성 병변이 관찰될 때, 또는 흉수검사항 림프구성 흉막삼출액이면서 다른 원인들이 배제된 상태에서 ADA (adenosine deaminase)가 40 IU/L 이상으로 측정될 때 진단하였다¹². 흉수가 생길 수 있는 만성 신부전, 울혈성 심부전, 간경변, 악성 종양 등이 동반되어 있는 경우와 항결핵 치료 중 흉관을 이용해 흉수를 배액하였거나 반복적으로 치료적 목적의 흉수천자를 하였던 경우는 흉수의 일시적 악화에 영향을 미칠 수 있으므로 제외하였다.

2. 연구 방법

투약 전과 투약 후 흉부 방사선 사진을 연속적으로 비교하였다. 치료 전 흉수의 정도에 따라 흉부 단순촬영에서 일측 폐야의 1/5 이하인 경우는 경증, 1/5에서 1/2 이하 사이는 중등증, 1/2 이상은 중증 흉막삼출로 구분하였다. 진단 당시와 비교하여 치료 시작 2주 이후에 흉수가 다시 증가하거나, 폐실질 내에 새로운 침윤이 생긴 경우를 역설적 반응이 발생한 것으로 판단하였다¹³. 역설적 반응을 보인 환자군과 그렇지 않은 군간의 연령, 성별, 흉막삼출증의 중증도, 소방형성의 유무, 진단 당시의 혈액 검사, 흉수 검사 등을 비교 분석하였다.

3. 통계 분석

통계적 분석은 SPSS for windows version 12.0을 이용하여 하였으며, 명목변수의 분석은 Pearson's chi-square test를, 연속변수 분석은 Mann-Whitney U-test를 이용하였다. 유의 수준이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 전체 환자의 임상적 특성(Table 1)

대상 환자는 77명이었으며 항결핵 치료 전 평균 증상 기간은 24.8 ± 22.6 일이었다. 흉부 방사선 사진상 폐결핵과 결핵흉막염이 동시에 있는 환자는 34명(44.2%)이었다. 객담 항산균 도말 검사와 결핵균 배양 검사는 각각 검사가 시행되었던 61명 중 8명(13.1%), 46명 중 6명(13.0%)에서 양성이었다. 흉수 검사에서 항산균 도말 검사 양성인 경우는 없었고, 결핵 배양 검사는 36명 중 2명(5.6%)에서 양성, TB-PCR 검사는 21명 중 6명(28.6%)에서 양성이었다.

2. 역설적 반응군의 특성

역설적 반응을 보인 환자는 77명 중 16명(21%)이었으며,

Table 1. Baseline characteristics of all patients (n=77)

Age, years	41.2±18.6
Sex, n (male/female)	44/33
Smoking status, n (current/ex/never smoker)	13/19/35
Chest X-ray finding of pleural fluid	
Location, n (right/left)	46/31
Amount, n (severe/moderate/mild)	23/31/23
Peripheral blood	
WBC, /mm ³	6,711±1,902
Lymphocyte, %	19.7±6.4
Hemoglobin, g/dl	12.6±1.7
Protein, g/dl	7.0±0.6
LDH, IU/L	366.6±82.9
Pleural fluid	
WBC, /mm ³	4,090±2,859
Lymphocyte, %	71.0±24.5
Protein, g/dl	5.3±0.5
LDH, IU/L	1,049±594
ADA, IU/L	84.6±24.8
Glucose, mg/dl	97.1±44.5

LDH: lactate dehydrogenase; ADA: adenosine deaminase.
Data are mean±SD not otherwise specified.

이 중 기존의 흉수가 더 증가되었던 경우는 14명이었고, 진단 당시에는 없던 새로운 병변이 생긴 경우는 2명이었다. 이 환자들의 항결핵 치료 전 증상 기간은 평균 15.7 ± 15.3 일이었고, 항결핵 치료 후 역설적 반응이 발생할 때까지 걸린 기간은 평균 38.6 ± 21.0 일이었으며, 역설적 반응 후에 악화된 병변이 호전되는데 걸린 기간은 평균 32.1 ± 28.1 일이었다.

역설적 반응이 있었던 16명 중 5명에서 단기간의 스테로이드가 처방되었고 나머지 환자들은 별다른 특별한 치료 없이 호전되었다. 스테로이드는 경구 prednisolone (0.5 mg/kg/day)으로 시작하였다가 증상과 흉부사진상의 호전 소견에 따라 감량하였으며, 복용기간은 2~5주로 다양하였으나 2개월 이상 복용이 필요하였던 경우는 없었다. 스테로이드를 복용하였던 환자는 역설적 반응 발생 후 지속적으로 흉수의 양이 증가하였던 경우와 흉통, 쇄약 등 전신증상이 있었던 경우, 흉수의 양이 많아 호흡곤란이 동반되었던 경우 등이었으며, 치료 목적의 흉강천자 또는 흉관 삽입이 필요하였던 경우는 없었다.

3. 역설적 반응의 관련 인자

역설적 반응을 보였던 환자군과 그렇지 않았던 환자군 간에 비교분석 하였을 때 연령과 흉수의 백혈구 중 림프구의 백분율에서 의미 있는 차이를 보였다. 나이는 역설적 반응군에서 중앙값 30.5 (14~49)세로 비역설적 반응군의 39.0 (17~84)세보다 연령이 적었으며($p=0.016$), 흉수의 백혈구 중 림프구의 백분율은 역설적 반응군에서 평균 $82.1 \pm 16.9\%$ 로 비역설적 반응군에서의 평균 $69.6 \pm 24.1\%$

보다 높았다($p=0.021$)(Table 2). 역설적 반응이 있었던 환자에서 연령은 모두 50세 이하였으며, 흉수의 백혈구 중 림프구의 백분율은 1명을 제외하고는 모두 50% 이상이었

Table 2. Comparison of characteristics between patients with paradoxical response and without paradoxical response

Characteristics	PR group* (n=16)	Non-PR group [†] (n=61)	p value
Male sex, n (%)	9 (56.3)	35 (57.4)	0.935
Age, yrs, median (range)	30.5 (14~49)	39.0 (17~84)	0.016
Peripheral blood			
WBC, /mm ³	$6,803 \pm 1,902$	$6,690 \pm 1,917$	0.990
Lymphocyte, %	20.0 ± 6.0	19.7 ± 6.5	0.846
Protein, g/dl	7.2 ± 0.5	6.9 ± 0.6	0.191
LDH, IU/L	348.1 ± 82.1	371.5 ± 83.1	0.261
Pleural fluid			
WBC, /mm ³	$4,437 \pm 3,504$	$4,003 \pm 2,702$	0.889
PMN, %	16.3 ± 16.4	27.5 ± 24.3	0.083
Lymphocyte, %	82.1 ± 16.9	69.6 ± 24.1	0.021
Protein, g/dl	5.4 ± 0.5	5.2 ± 0.5	0.395
LDH, IU/L	$1,052 \pm 712$	$1,046 \pm 556$	0.770
ADA, IU/L	85.3 ± 20.4	84.4 ± 26.0	0.739
Glucose, mg/dl	88.3 ± 25.4	99.3 ± 48.0	0.450
PF/S LDH ratio	3.1 ± 2.1	3.0 ± 1.7	0.973
PF/S protein ratio	0.76 ± 0.04	0.75 ± 0.06	0.947

LDH: lactate dehydrogenase; ADA: adenosin deaminase; PF/S: pleural fluid/serum.

*patients with paradoxical response, [†]patients without paradoxical response. Data are mean \pm SD not otherwise specified.

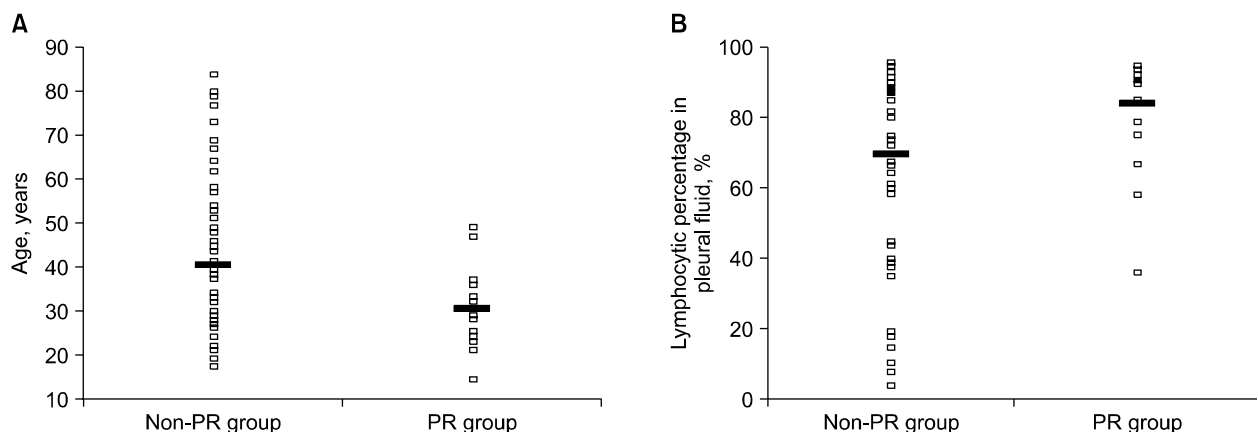


Figure 1. Comparison of age (A) and lymphocytic percentage in pleural fluid (B) between patients with paradoxical response and without paradoxical response. Both comparisons showed significant difference ($p < 0.05$). Horizontal bars mean median value (A) and mean value (B). PR: paradoxical response.

다(Figure 1).

고 찰

결핵 치료 중에 발생하는 역설적 반응은 항결핵제 치료에 의한 결핵균의 사멸과 이에 따른 부산물에 대한 항진된 면역 반응으로 받아들여지고 있으나 그것의 정확한 기전과 발생 관련 인자에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 역설적 반응의 임상적 의미는 이러한 치료도중의 악화가 진단의 오류나 적절하지 않은 치료에 의한 악화와 구별이 쉽지 않다는 점인데, 역설적 반응 발생의 관련인자를 알 수 있다면 이러한 구별에 도움이 될 수 있겠다는 생각에서 본 연구가 이루어졌다.

이 연구에서의 결핵흉막염 치료 도중 관찰된 역설적 반응의 발생 빈도는 21%로 기존의 연구들^{3,6,8}과 큰 차이는 없었으나, 역설적 반응 발생의 관련인자에 있어서는 기존 연구와 다른 점이 몇 가지 있었는데, 그 중 역설적 반응이 발생하였던 환자군에서 치료 전 흉수의 백혈구 중 림프구의 백분율이 역설적 반응이 발생하지 않았던 환자군에 비하여 높았다는 것은 특이할 만한 점이다. 결핵흉막염 환자만을 대상으로 하였던 연구는 아니었으나, Cheng 등^{8,13}은 HIV 음성 환자에서 역설적 반응의 발생이 결핵 병소의 위치에 있어서는 폐외 결핵인 경우, 말초혈액 기저 림프구 수가 상대적으로 낮았던 경우, 그리고 치료 도중 림프구의 급속한 상승이 있었던 경우에 많았다고 하였는데 이 중 치료 전 말초혈액 림프구수가 상대적으로 낮았다는 점이 본 연구결과와 비교해 볼 만 하다. 본 연구에서는 치료 전 말초혈액에서의 기저 림프구 수는 역설적 반응군과 비역설적 반응군이 1,370/mm³과 1,300/mm³로 차이가 없었던 반면, 흉수의 백혈구 중 림프구의 백분율은 각각 82.1%와 69.6%로 역설적 반응군에서 더 높았다($p < 0.05$). 이는 말초 혈액의 림프구증가증과 상관없이 치료 전 흉수의 백혈구 중 림프구의 백분율이 높았을 때, 즉 흉막병소의 림프구의 모집이 활발하였을 때에 항결핵제 치료 이후 더 강력한 면역반응이 초래되므로 역설적 반응이 보다 많이 나타난 결과라 할 수 있다. 이런 관찰에 근거하여 결핵 감염 초기에 결핵균이 숙주 면역반응에 주는 영향은 주로 면역세포의 결핵균 사멸 능력약화로 나타나는 반면, 병소로의 림프구 화학주성은 크게 영향을 받지 않는다고 추론해 볼 수 있겠으나 이를 뒷받침 할 만한 연구는 없었다. 치료 전에 말초혈액보다 결핵 병소에 상대적으로 많은 활성화된 림프구가 모집되어 있다는 최근의 연구결과¹⁴는

이와 같은 설명을 간접적으로 뒷받침 한다고 사료된다.

연령에 관해서도 이전 연구와 다른 점을 확인할 수 있었다. 위에서 인용하였던 Cheng 등¹³의 연구에서는 역설적 반응군과 비역설적 반응군의 나이가 48.1세와 54.8세로 역설적 반응군에서 나이가 적은 경향이었으나 유의한 차이는 아니었고, 폐결핵과 결핵흉막염을 대상으로 하였던 Kim 등⁷의 연구에서는 역설적 반응군과 비역설적 반응군에서 45.6세와 44.4세로 차이가 없었으나, 성별에서 차이가 있어 남자의 비율이 82.8%와 60.2%로 역설적 반응군에서 남자의 비율이 높았다고 하였다. 반면 이번 연구에서는 성별에서는 차이가 없었으나 연령에서는 각각의 중앙값이 30.5세와 39.0세로 역설적 반응군에서 나이가 적었다. Viard 등¹⁵은 후천성 면역 결핍증 환자에서 치료 중에 발생하는 면역 재구성은 나이가 젊을수록 빠르다고 하였는데, 이것은 젊은 환자일수록 가슴샘의 기능이 좀 더 보존되어 있기 때문이라고 하였다. 본 연구는 HIV 음성환자를 대상으로 한 것이었지만 젊은 환자에서 역설적 반응에 의한 일시적 악화가 보다 많이 발생하였던 것은 Viard 등¹⁵의 설명과 마찬가지로 젊은 환자에서 면역회복력이 더 강하였기 때문이었다고 생각한다.

이전의 연구와 역설적 반응의 관련 인자에서 차이를 보였던 이유로는 아래와 같은 점들을 고려해 볼 수 있다. 첫째, 역설적 반응의 정의에 있어 본 연구에서는 Cheng 등¹³과 마찬가지로 약제 시작 2주 이후를 기준으로 하였던 것에 비하여 Kim 등⁷은 이에 대한 별다른 언급이 없어 결핵약 시작 직후를 기준으로 하였던 것으로 보이는데 이와 같이 역설적 반응에 대한 정의상의 차이가 있었다는 점과, 둘째, 본 연구에서는 이전의 연구들과 달리 결핵흉막염만을 대상으로 하였다는 점 등이다. Cheng 등⁸은 역설적 반응이 발생하였던 HIV 음성 중추신경계 결핵환자 60명과 기타 부위 결핵환자 62명을 비교하였을 때 중추신경계 결핵환자에서 나이의 중간값이 26세로 기타 부위 결핵환자에서의 중간값 32세보다 적었으며 중추신경계 결핵환자에서 치료시작 이후 역설적 반응 발생까지의 기간이 더 오래 걸렸으며 스테로이드 치료를 필요로 하는 경우가 더 많았다고 보고한 바 있다. 이와 같이 각각의 결핵성 질환에 따라 역설적 반응의 발생 양상이 차이가 있을 것으로 사료되나, 결핵흉막염 단일 질환에 대한 것은 Al-Majeed³의 연구 이외에는 본 저자들이 찾아본 바로는 없었고 이 연구에서도 역설적 반응 발생과 관련된 인자에 대한 분석은 없었다.

역설적 반응이 발생하는 기전에 대하여 확실히 밝혀진

바는 없으나 결핵 감염 시에 결핵균이나 PPD (purified protein derivative)와 같은 결핵균 단백질에 의하여 유도된 TGF- β (transforming growth factor- β)에 의하여 T 세포와 대식세포의 활성도가 억제되어 있다가¹⁶, 항결핵제가 투여되면서 억제되어있던 T 세포가 재활성화 되고 방어적 시토카인인 interferon- γ , TNF- α (tumor necrosis factor- α) 등의 분비와 같은 면역복구가 급속히 이루어져 발생하는 것으로 보고 있다⁴. 또한 사멸된 결핵균 세포벽에서 결핵항원이 대량으로 배출되고, 이는 다시 림프구와 대식세포를 활성화, 증식시켜서 국소 병변이 더욱 커지고 분해되면서 일시적 악화를 보인다¹⁷⁻¹⁹. 역설적 반응 당시 항산균 도말검사나 배양검사서 모두 음성을 보이는 경우가 많으며²⁰, 조직생검 결과 결핵에 합당한 소견을 나타내고, 환자가 그 기간 동안 이전의 증상보다 더 심각한 악화 소견을 갖지 않은 경우가 많고, 추가 치료 없이 기존의 항결핵제에 의한 치료만으로 병변이 완치된다는 점 등은 새로운 병변이 나타나거나 기존 병변이 심화되는 것을 일시적인 역설적 반응으로 진단할 수 있는 근거가 된다²¹.

폐결핵이나 결핵흉막염과 같은 흉부결핵 치료 중에 발생하는 역설적 반응의 임상 증상으로는 기침이나 호흡곤란 등이 주로 나타나나 발열, 쇠약감 등의 전신증상이 동반되기도 한다. 이런 역설적 반응은 통상 치료시작 2주 후에 나타나고 역설적 반응 관련 제 증상들은 10일에서 14일 정도 지속되나 대부분 저절로 치유되는 것으로 알려져 있다⁷. 초기 폐 병변이 심한 경우나 파종성 결핵 환자에서는 역설적 반응의 경과가 치명적일 수도 있는데, 이런 경우는 폐모세혈관 손상을 야기해 투과성을 증가시킴으로써 급성 호흡부전을 일으키기 때문이라고 하였다²². 임상적으로는 역설적 반응 이외의 일시적 악화를 초래할 수 있는 다른 원인이 있는지를 확인하는 것이 중요한데, 우선 약제를 잘 복용하였는지, 약제에 의한 발열인지, 결핵 이외의 다른 이차적 감염소견이 있는지, 또는 약제 내성균이나 비결핵성 마이코박테리아에 의한 감염은 아닌지 등을 확인하여야 한다^{7,9}. 결핵성 흉막염에서의 역설적 반응은 대부분 보존적 치료로 호전되나 호흡곤란이나 흉통이 심할 때는 치료적 흉강천자를 시행하거나 염증반응을 경감시키기 위해 스테로이드를 처방하기도 하나 이런 치료의 장기적인 효과는 아직 확인된 바 없다.

이번 연구에서 HIV 음성 결핵흉막염 환자에서 발생하는 역설적 반응은 여타 결핵성 질환에서와 비슷한 발생빈도와 임상양상을 보였으나 연령이 낮거나 흉수의 백혈구 중 림프구의 백분율이 높은 경우에서 더 자주 발생하였음

을 보여주었다. 후향적 연구이면서 역설적 반응군의 인원수가 적다는 연구의 제한점이 있으나, 역설적 반응이 있었던 환자의 연령이 모두 50세 이하였던 것이나 흉수의 백혈구 중 림프구의 백분율은 1예를 제외하고는 모두 50% 이상이었다는 점 등은 향후 추가적인 연구가 필요함을 시사한다.

요 약

연구배경: 결핵환자에서 항결핵제 치료 중 초기에 병변의 호전 이후 방사선학적, 임상적으로 이전의 병변이 악화되거나 새로운 병변이 발생하는 경우를 역설적 반응이라 정의한다. 결핵흉막염에서의 역설적 반응 발생과 이와 관련된 인자에 대해서 알려진 바는 많지 않다.

방 법: 2004년 1월부터 2006년 12월까지 결핵흉막염으로 진단받고 4개월 이상 항결핵제를 복용한 환자를 대상으로 하였다. 항결핵제 투약 전과 투약 후 흉부 방사선의 변화를 연속적으로 살펴보고 치료시작 2주 후에 이전의 병변의 악화나 새로운 병변이 생긴 경우를 역설적 반응이 발생한 것으로 판정하였다. 역설적 반응군이 발생하였던 환자군과 발생하지 않았던 환자군 간의 임상적인 특성과 흉수, 혈액 검사를 비교하였다.

결 과: 대상환자 77명 중 역설적 반응을 보인 환자는 16명(21%)이었다. 역설적 반응을 보인 시기는 항결핵제 사용 후 평균 38.6일이었으며, 병변의 크기가 줄어드는데 걸리는 시간은 평균 32.1일이었다. 역설적 반응은 젊은 환자에서(30.5세 vs 39.0세), 그리고 흉수의 백혈구 중 림프구의 백분율이 높았던 경우에서(82.1% vs 69.6%) 많이 발생하였다.

결 론: 결핵흉막염의 항결핵제 치료 중에 발생하는 역설적 반응은 드물지 않았으며 환자의 연령과 흉수의 백혈구 중 림프구의 백분율이 역설적 반응의 발생빈도와 관련이 있었다.

참 고 문 헌

1. Hung SC, Chang SC. New pulmonary lesions during therapy for extrapulmonary tuberculosis. *Chest* 1999; 116:1794-7.
2. Onal IK, Bayraktar Y, Unal S. Paradoxical deterioration during the course of antituberculous treatment. *J Natl Med Assoc* 2006;98:954-5.
3. Al-Majed SA. Study of paradoxical response to chemo-

- therapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996;90:211-4.
4. Marshall BG, Chambers MA. Central nervous system tuberculosis: the paradox of the host immune response. *J Infect* 1998;36:3-4.
5. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54.
6. Campbell IA, Dyson AJ. Lymph node tuberculosis: a comparison of various methods of treatment. *Tubercle* 1977;58:171-9.
7. Kim SH, Chung HY, Lee GD, Shin MG, Jung TS, Jin BC, et al. Clinical characteristics of paradoxical response to chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2002;53:27-35.
8. Cheng VC, Ho PL, Lee RA, Chan KS, Chan KK, Woo PC, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:803-9.
9. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
10. Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortun J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002;162:97-9.
11. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;120:193-7.
12. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996;9:747-51.
13. Cheng VC, Yam WC, Woo PC, Lau SK, Hung IF, Wong SP, et al. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:597-602.
14. Jafari C, Ernst M, Strassburg A, Greinert U, Kalsdorf B, Kirsten D, et al. Local immunodiagnosis of pulmonary tuberculosis by enzyme-linked immunospot. *Eur Respir J* 2008;31:261-5.
15. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Røge B, Panos G, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001;183:1290-4.
16. Toossi Z, Young TG, Averill LE, Hamilton BD, Shiratsuchi H, Ellner JJ. Induction of transforming growth factor beta 1 by purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995;63:224-8.
17. Hiraoka K, Nagata N, Kawajiri T, Suzuki K, Kurokawa S, Kido M, et al. Paradoxical pleural response to antituberculous chemotherapy and isoniazid-induced lupus: review and report of two cases. *Respiration* 1998;65:152-5.
18. Reiser M, Fatkenheuer G, Diehl V. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *J Infect* 1997;35:88-90.
19. Kim JY, Kwon JH, Kim MJ, Chang HW, Hwang JS, Cho KB, et al. Paradoxical response during antituberculous treatment for abdominal tuberculosis. *J Korean Radiol Soc* 2006;55:599-605.
20. Yano S, Kobayashi K, Kato K, Tokuda Y, Ikeda T, Takeyama H. Paradoxical worsening of pulmonary *Mycobacterium abscessus*. *Respir Med* 2007;101:868-70.
21. Jang KJ, Jwa CS, Kim KH, Kang JK. Paradoxical deterioration of intramedullary spinal tuberculomas during antituberculous therapy. *J Korean Neurosurg Soc* 2007;41:408-10.
22. Subhash HS, Supriya S, Prakash B, Thomas K. Acute respiratory distress syndrome as a paradoxical response to anti-tuberculous and anti-retroviral therapy. *Indian J Tuberc* 2006;53:157-60.