

역설적 반응에 의하여 동시에 결핵성 뇌농양 및 결핵성 복막염이 발생한 증례 1예

서울적십자병원 내과

안태홍, 박민범, 이기조, 정은호, 김진우, 서상렬, 강석우, 김은나, 한윤주, 조삼권

A Case Report of Tuberculous Brain Abscess and Tuberculous Peritonitis Developing Due to Paradoxical Reactions

Tae Hong Ahn, M.D., Min Bum Park, M.D., Key Jo Lee, M.D., Eun Ho Jung, M.D., Jin Woo Kim, M.D., Sang Yeol Suh, M.D., Seok Woo Kang, M.D., Eun Na Kim, M.D., Yoon Ju Han, M.D., Sam Kwon Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul Red Cross Hospital, Seoul, Korea

While receiving appropriate treatment, patients with tuberculosis occasionally have unusual, paradoxical reactions, with transient worsening of lesions or the development of new lesions. This report is a case of tuberculosis brain abscess and tuberculosis peritonitis with intra-abdominal abscess that developed during appropriate anti-tuberculosis chemotherapy. A 45-year-old male patient had been diagnosed as with all-drug susceptible pulmonary tuberculosis with pleurisy. Subsequently, the patient underwent standard treatment with anti-tuberculosis therapy; the pulmonary lesions improved. Three months after initial treatment, the patient developed brain abscesses and peritonitis. With the addition of corticosteroid treatment, the patient's neurologic symptoms were relieved. Exploratory laparotomy with surgical drainage was performed and a diagnosis of tuberculosis peritonitis was confirmed on biopsy. Anti-tuberculosis therapy was continued for 19 months, the patient improved eventually without further complications, although the therapeutic regimen had not been altered. In this case, the paradoxical response to treatment may have been involved in the pathogenesis of disease.

Key Words: Paradoxical response, Tuberculosis brain abscess, Tuberculosis peritonitis

서 론

결핵 환자에서 적절한 항결핵제 화학요법 치료를 시행하고 있는 도중 결핵 이외의 다른 이차적 감염소견이 없고 약제 내성균에 의한 감염 등의 치료실패의 다른 설명 가능한 이유 없이 치료 시작 당시의 병변이 악화되거나 새로운 병변이 생기는 현상을 역설적 반응(paradoxical response)이라 한다¹⁻³.

이는 항결핵제 치료에 의한 결핵균의 사멸과 이에 따른

부산물에 대한 항진된 면역반응으로 받아들여지고 있으나 정확한 기전은 아직 확실히 규명되지 않았다.

역설적 반응은 결핵 환자의 약 6~36% 빈도로 드물지 않게 보고되고 있고^{1,4,7}, 항결핵제 치료 시작 2주 이후부터 12주 사이에 주로 발생하며^{1,4,6}, 모든 결핵성 질환에서 발생 가능하나 결핵성 림프절염, 결핵성 흉막염, 중추신경계 결핵 등의 폐외 결핵에서 더 자주 관찰되고^{1,4}, 발생 부위 별로는 중추신경계, 호흡기계 발현, 피부 및 연부조직, 림프절, 복부 순으로 빈도가 높다고 한다¹.

그 중 중추신경계 침범은 뇌막염이나 결핵종이 많고¹, 뇌내 결핵종 중 결핵성 뇌농양은 매우 드물다.

한편 매우 드문 예로서 역설적 반응이 한 환자에서 두 번 이상 발생하는 경우가 있지만^{1,8,9}, 해부학적으로 결핵 원발 부위 이외의 다른 두 장기에서의 발현으로 나타난 예에 대하여서는 아직 보고된 바가 없다.

Address for correspondence: Sam Kwon Cho, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul Red Cross Hospital,
164, Pyeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-747, Korea
Phone: 82-2-2002-8344, Fax: 82-2-2002-8347
E-mail: sam57993@hanmail.net

Received: May. 12, 2009

Accepted: Jun. 17, 2009

본 저자들은 감수성 있는 항결핵제를 3개월째 복용중인 환자에서 역설적 반응으로 뇌내 농양이 발생하여 항결핵제 및 스테로이드 투여를 통해 신경학적 증상 호전된 후 2주 후에 두 번째 역설적 반응으로 결핵성 복막염이 병발한 1 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 45세, 46 kg, 남자

주 소: 우반신 운동저하, 구음장애

현병력: 환자는 폐결핵 및 결핵성 흉막염 진단 하에 13 주째 항결핵제 복용중인 자였으며 내원 1달 전부터 진행된 우반신 운동저하, 구음장애, 두통 등을 주소로 내원하였다.

과거력: 본 환자 과거 결핵 병력은 없었고, 2년 전 당뇨 진단 받았으며, 3개월 전 객담 항산균 검사상 양성 및 흉수 검사상 림프구 우세성 삼출액 소견과 흉수 adenosine deaminase (ADA) 159 IU/L 소견 보여 폐결핵 및 결핵성 흉막염 진단 받고 항결핵제 복용중이었다. 결핵 진단 당시 혈중 백혈구 수는 $12,400/\text{mm}^3$ (segmented neutrophil 99%, lymphocyte 1%)이었다. 첫 2개월간의 항결핵제로는 isoniazid 400 mg, ethambutol 1,200 mg, rifampin 600 mg, pyrazinamide 1,500 mg을 사용하였으며 이후 3개월째부터 isoniazid 400 mg, ethambutol 800 mg, rifampin 600 mg로 꾸준히 복용 중이었다. 대한 결핵 협회 결핵 연구원에서 시행한 결핵균 약제 감수성 검사에서 복용 중인 약제들은 모두 감수성이 있는 약제였다.

가족력: 특이 사항 없었다.

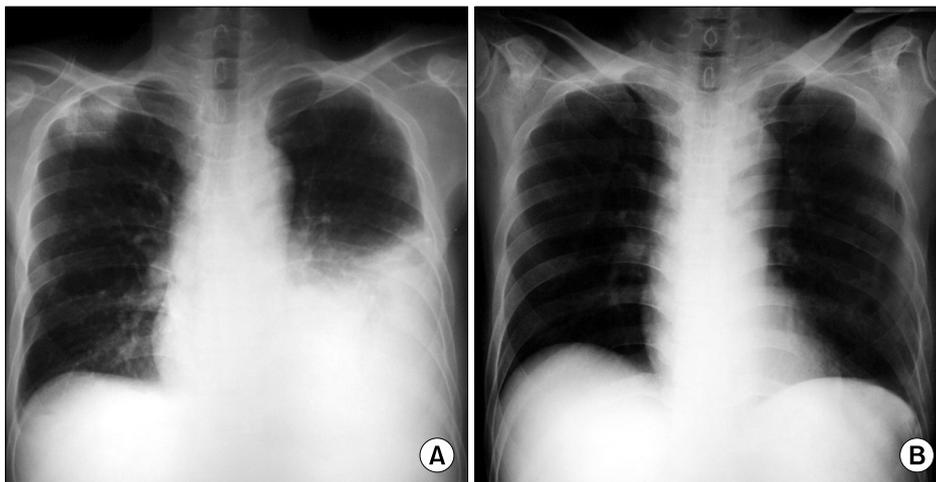


Figure 1. (A) Chest X-ray at antituberculous chemotherapy initiation. Marked left pleural effusion was found. Loculated effusion on right upper lobe also noted. (B) Chest X-ray at 3 months after antituberculous chemotherapy. Left pleural effusion completely resolved. Loculated effusion on right upper lobe also disappeared.

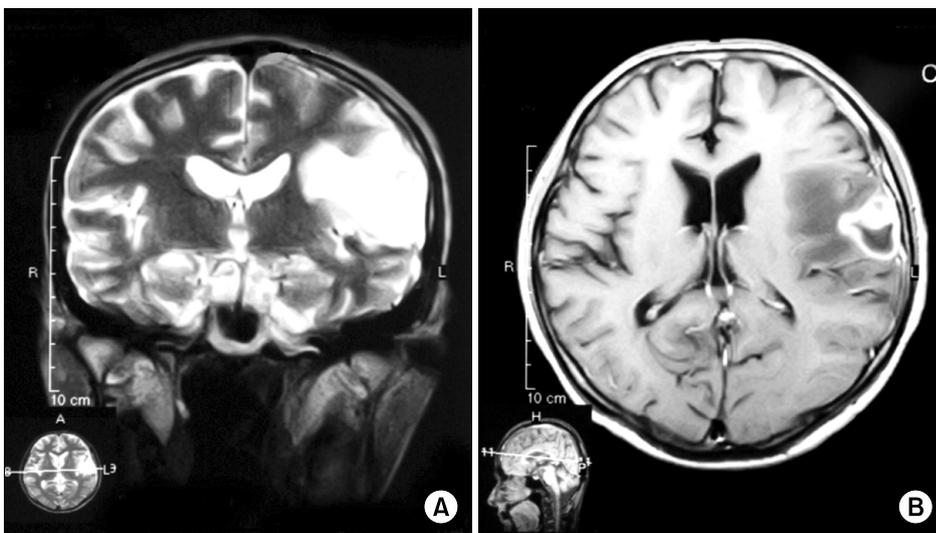


Figure 2. (A) T1 enhance axial image of brain MR on admission day. Thick ring enhanced cystic lesion on left sylvian fissure area was detected. (B) T2 enhance coronal image of brain MR on admission day. Marked periregional edema with midline shifting also detected.

진찰 소견: 내원 시 이학적 검사상 활력 징후는 안정적이었으며 흉부 청진 상 이상은 없었다. 의식은 명료하였으나 구음장애와 우측안면 경련소견 있었고, 신경학적 검사상 감각 이상은 없었으나 우측 상지 근육 운동력(muscle moter power) 3등급, 우측 하지 근육운동력 4등급의 운동 저하가 관찰되었다.

검사 소견: 혈액 검사에서 aspartate aminotransferase (AST) 54 U/L, 혈당 178 mg/dL 외에 특이할만한 이상 소견은 없었으며 인간면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus) 항체 검사도 음성 소견 보였다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 소견상 진단 당시 사진과 비교하여 볼 때 결핵성 흉막염은 호전된 소견을 보였으나(Figure 1), 입원 당시 시행한 뇌 자기 공명 촬영의 T1 강조 영상에서 환상의 조영 증강(ring enhancement)을 보



Figure 3. Contrast-enhanced abdomen computed tomography at admission 11 days later. Intra abdominal fluid collection with irregular peritoneal line was noted.

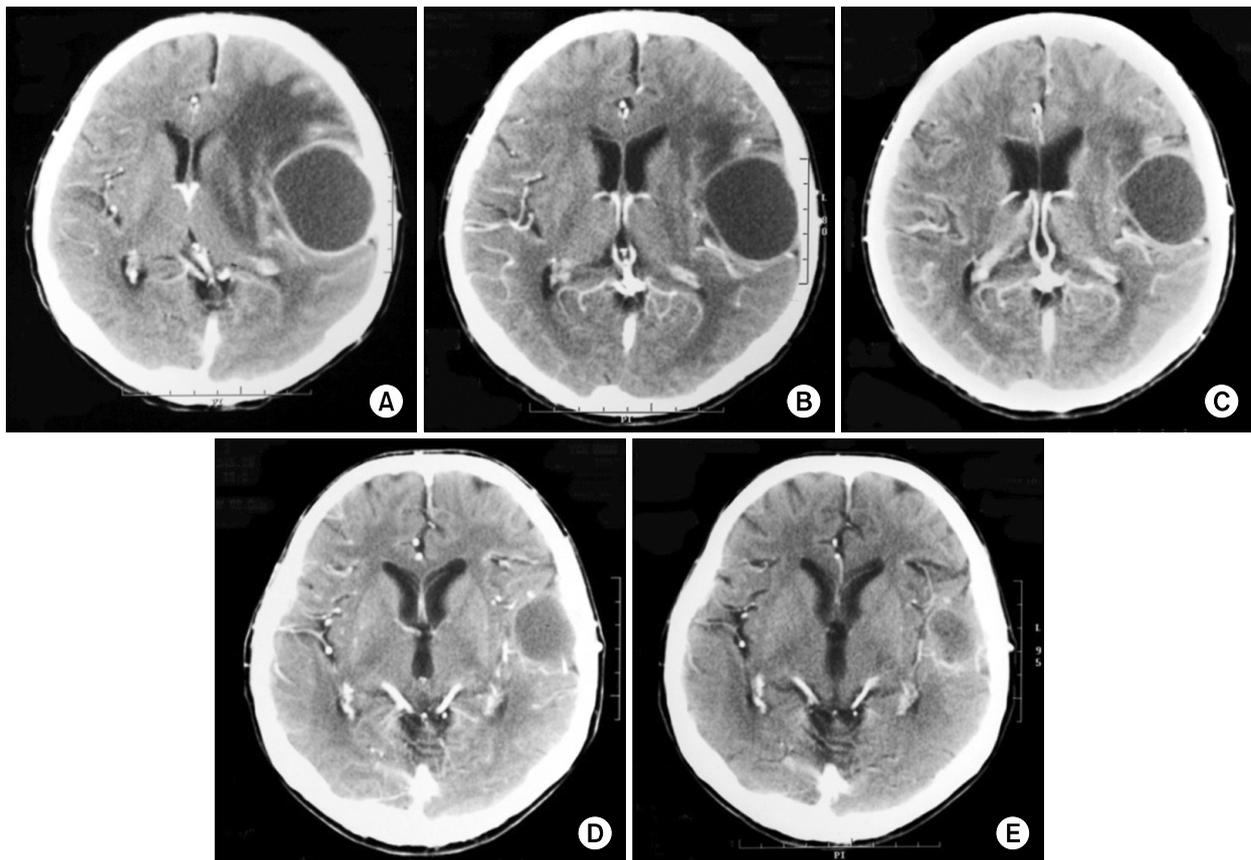


Figure 4. Contrast-enhanced brain computed tomography (CT) scanning of patient. (A) Brain CT at 9 months after treatment. Thin-walled low attenuation area on left temporoparietal lobe lesion was shown, Marked perilesional edema and midline shifting also noted. Newly developed lesion was not seen. (B) Brain CT at 13 months after treatment. Left temporoparietal abscess was mild decreased. Perilesional edema much decreased. (C) Brain CT at 17 months after treatment. Left temporoparietal abscess was considerably decreased. (D) Brain CT at 23 months after treatment. Abscess size and edema more decreased. (E) Brain CT at 32 months after treatment. Abscess size and edema much improved.

이는 낭성 종괴가 좌측 두정엽-측두엽 부위에서 관찰되었으며(Figure 2A) T2 강조 영상에서 병변 주위의 심한 뇌내 부종이 중심선 이동(midline shifting) 등을 동반하며 관찰되었다(Figure 2B).

치료 및 임상경과: 환자의 임상 및 방사선학적 소견을 종합할 때 결핵성 뇌농양 가능성이 높다고 판단되었고 감별 진단과 확진 및 치료위해 뇌정위술로 배농을 시행할 것을 권유하였으나 환자가 강력히 거부하여 시행하지 못하였다. 환자 입원하여 항결핵제 치료를 지속하면서 부신피질 호르몬 dexamethasone 10 mg을 추가하였으며, 투약 일주일 경부터 신경학적 증상은 호전되었다. 스테로이드는 10 mg을 1주 동안 사용 후 각각 1주마다 7.5 mg, 5 mg으로 감량하였고 총 3주 동안 주사한 후 투여 중지하였다.

그러나 본 환자 입원 11일째 갑자기 고열 발생하며 심한 복통 호소하였고 이학적 검사상 반발통이 있어 시행한 복부 초음파 검사 및 복부 전산화 단층 촬영상 결핵성 복막염과 복강 내 농양 의심 소견 보였으며(Figure 3), 진단적 개복술 및 외과적 배액술을 시행하였고 생검을 통해 급성 화농성 염증과 만성 육아종성 병변 및 농양 확인을 통해 결핵성 복막염 및 복강 내 결핵성 농양(tuberculous peritonitis with intraabdominal abscess)으로 확진되었다. 생검 조직의 항산균 검사 및 결핵균 배양검사는 음성 소견을 보였다. 환자의 복부 증상은 배액술 시행 및 지속적인 항결핵제 복용으로 호전되었고, 이후 항결핵제 치료 및 보존적 요법을 19개월간 지속하였으며 현재 신경학적 후유증 없이 외래 추적 관찰 중이다. 뇌농양 발견 9개월 후 시행한 뇌전산화 단층 촬영상 뇌농양 크기는 큰 변화 없으나 주위 부종 감소되었고, 새로 발생한 병변은 보이지 않았다(Figure 4A). 추적 관찰한 뇌전산화 단층촬영상 뇌농양 크기 및 부종 호전되었다(Figure 4B, C). 또한 항결핵제 치료 종료 후에도 뇌병변이 지속적으로 호전되었다(Figure 4D, E)

고 찰

감수성 있는 항결핵제를 복용중인 결핵 환자에서 치료 도중 예상치 못한 경과를 보이거나 새로운 병변이 나타나는 경우가 있다. 불규칙한 항결핵제 복용이나 약제 내성 결핵균 혹은 비결핵 항산균 등으로 인한 치료 실패와 감별이 요구되지만¹⁰, 일시적인 역설적 반응으로 인한 경우도 종종 있어 진단과 치료에 어려움을 겪게 된다.

아직까지 정확히 규명되진 않았으나, 역설적 반응의 발생원인은 항결핵제 투여로 인해 결핵 때문에 억제되었던

숙주의 면역력이 점차 회복되고 결핵균 사멸 시 결핵균 세포벽이 분해되면서 유리된 항원에 대한 숙주의 과민반응이 생겨 새로운 병변이 나타나거나 기존의 병변이 더 악화 되는 일종의 세포 과개성 반응으로 받아들여지고 있다^{11,12}. 이는 역설적으로 병변이 악화된 부위의 마이코박테리움의 배양검사 양성률이 낮은 것과 스테로이드 사용으로 의미 있는 호전을 보이는 것 등으로 면역학적인 반응을 뒷받침 한다².

Cheng 등¹의 연구에서 역설적 반응은 드물지 않게 나타나며 결핵 감염 원발부위의 악화가 74.6%, 타 부위에서의 악화 25.4% 보다 많다고 보고하였으며, 치료 2~12주 사이에 주로 발생한다고 보고하였다. 그리고 Blumberg 등¹²은 발현시기가 3개월 이내는 역설적 반응을 4개월 이후는 치료 실패나 다재내성 결핵의 가능성을 고려해야한다고 하였으며, 역설적 반응의 위험인자는 폐외 결핵과 진단 시 혈중 림프구 수치가 역설반응이 없는 군에 비해 낮은 것이라고 보고 하였으며¹³, Kim 등⁶은 항결핵제를 사용하기 전의 초기 백혈구수도 위험 예측인자로 제안하였다.

본 증례의 경우 발현 시기는 항결핵제를 복용하고 3개월이 지난 시기였으며 폐외 결핵이 동반된 환자였다. 또한 결핵 진단 당시 백혈구수가 높았으며, 혈중 림프구 수치는 정상범위였으므로 위의 연구들의 결과에 잘 부합하는 수치들을 보였다.

중추신경계 발현 결핵종 중 결핵성 뇌농양은 매우 드물었고, 역설적 반응에 의한 새로운 뇌농양 발생은 아직 보고된 적이 없다.

본 증례에서는 결핵 치료 시작 시 뇌 촬영을 시행하지 않아서 이미 작은 뇌농양이 함께 있었으나 증상이 경미하여 이를 진단하지 못하였다가 기존의 뇌농양이 악화되었을 가능성을 배제할 수 없다고 생각되지만 뇌농양 발견 후 이에 대해 스테로이드를 추가로 사용하면서 증상이 호전되었고 약제 변경없이 항결핵제를 지속하여 사용함으로써 궁극적으로 병변의 호전을 확인할 수 있었다.

결핵성 뇌농양은 임상적으로 비특이적 증상을 보이며, 방사선학적으로 전이성 뇌농양, 세균성 뇌농양, 원발성 뇌종양 등과 감별에 어려움이 있다.

결핵성 뇌농양은 매우 드문 질환이어서 치료에 대한 경험이 부족한 실정이고 병소 적출술 및 장기간의 항결핵 화학요법의 병행이 치료원칙이나 위치 및 개수 등에 따라 수술이 어려울 수도 있다. 또한 결핵성 뇌농양의 치료를 위해 항결핵제를 뇌내에 직접 주입하는 방법도 시도된 적이 있으나 카테터를 따라서 뇌농양이 뇌내에 퍼질 수도

있다는 보고도 있다¹⁴.

결핵성 뇌농양의 경우 세 가지, 즉, 육안적으로 농양형성을 확인하고, 농양에서 염증세포의 존재를 확인하고, 마지막으로 농양에서 결핵균의 검출되어야 확진이 가능하지만, 본 증례는 환자의 강력한 거부로 인해 뇌병변의 배농 및 적출술을 시행하지 못한 점에 한계가 있다. 하지만 폐결핵 및 결핵성 흉막염이 증명되었고 방사선학적 농양형성 소견 등을 종합해 볼 때 결핵성 뇌농양이 강력히 의심되었고 이 병변은 항결핵제와 스테로이드 사용으로 호전됨으로서 역설적 반응에 의한 결핵성 뇌농양이었음을 반증한다고 볼 수 있다. 한편 복부 결핵은 폐결핵에 비해 드물지만 후천성 면역결핍증이나 정맥주사의 남용, 당뇨, 스테로이드 치료나 악성 종양 등 면역저하상태의 환자에서 호발한다고 알려져 있다. 우리나라의 경우 면역저하소견이 없이 또는 폐결핵이 없이 복부 결핵으로 처음 발현하는 경우도 많다고 한다⁸. Ha 등⁸은 복부결핵은 장간막 림프절의 괴멸을 통한 복강 내 감염, 혹은 미만성 속립성 결핵의 혈행성 파종과 그의 만기 발현 등에 의해 발생한다고 알려져 있으나 복강 내 결핵성 농양으로 처음 발현하는 경우도 상당수 있다고 하며 결핵성 농양의 경우 결핵성 장간막 림프절염 또는 결핵성 복막염에서 보이는 대망의 결절, 다량의 복수 등의 소견을 보이지 않고 농양 단일의 소견만으로 나타나는 경우가 있어 결핵의 진단이 쉽지 않아 불필요한 경피적 배액술과 같은 증례적 시술이나 수술을 하는 경우가 많다고 하였다. 본 증례 환자의 경우에서도 수술을 시행하였던 예이며, 본 환자의 경우 기저질환으로 당뇨가 있었다. 중추신경계 결핵에 사용하는 스테로이드 용량과 기간이 정립되지는 않았지만 대한결핵 및 호흡기학회의 결핵 진료지침에 따르면 결핵성 뇌수막염의 모든 환자에서 dexamethasone을 병용투여하며 초기치료 3주간 25 kg 이상의 소아 및 성인에서는 매일 dexamethasone 12 mg을 투여하고 이후 3주간 감량한다고 되어있다. 본 증례 환자에서는 스테로이드 10 mg 사용으로 치료지침 용량보다는 적게 투여되었지만 중추신경계 결핵의 증상에 대한 적절한 효과는 얻을 수 있었다. 하지만 적은 용량 사용 및 스테로이드 감량 투여로 인해 역설적 반응이 오히려 증가하여 결핵성 복막염 및 복강 내 결핵성 농양발병에 일정부분 기여하였을 가능성도 배제할 수 없다고 생각된다.

요 약

역설적 반응은 감수성 있는 항결핵제를 복용중인 결핵 환자에서 치료시작 당시의 병변이 악화되거나 새로운 병변이 생기는 현상이고 이는 치료실패와 감별을 요한다. 일반적으로 역설적 반응은 기존 항결핵 치료로 좋은 결과를 보이므로, 이러한 임상 경과를 잘 이해함으로써 불필요한 검사나 치료약제 변경 등을 하지 않고 적절히 치료할 수 있게 될 것이다. 저자들은 적절한 항결핵제 치료 중에도 역설적 반응으로 결핵성 뇌농양, 결핵성 복막염이 연속적으로 병발한 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. 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.
2. Hung SC, Chang SC. New pulmonary lesions during therapy for extrapulmonary tuberculosis. *Chest* 1999; 116:1794-7.
3. Onal IK, Bayraktar Y, Unal S. Paradoxical deterioration during the course of antituberculous treatment. *J Natl Med Assoc* 2006;98:954-5.
4. Al-Majed SA. Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996;90:211-4.
5. Campbell IA, Dyson AJ. Lymph node tuberculosis: a comparison of various methods of treatment. *Tubercle* 1977;58:171-9.
6. 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.
7. 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.
8. Ha CY, Kim JY, Kim GC, Ryeom HK, Kim HJ, Lee HJ, et al. An intraperitoneal tuberculous abscess: computed tomography (CT) findings and clinical course. *Korean J Med* 2008;74:243-9.
9. Afghani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;19:

- 1092-9.
10. Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, Rebe K, Morroni C, Pepper DJ, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis* 2009; 48:667-76.
 11. Marshall BG, Chambers MA. Central nervous system tuberculosis: the paradox of the host immune response. *J Infect* 1998;36:3-4.
 12. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
 13. 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.
 14. de Castro CC, de Barros NG, Campos ZM, Cerri GG. CT scans of cranial tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995;33:753-69.
-