

CASE REPORT

## 결핵성 흉막염 치료 중 역설적 반응으로 나타난 결핵성 복막염 1예

김선영, 오태훈, 서지영, 홍진희, 전태주, 서동대, 신원창, 최원충

인제대학교 의과대학 상계백병원 내과학교실

### A Case of Tuberculous Peritonitis Developed during Chemotherapy for Tuberculous Pleurisy as Paradoxical Response

Sun Young Kim, Tae Hoon Oh, Ji Young Seo, Jin Hee Hong, Tae Joo Jeon, Dong Dae Seo, Won Chang Shin and Won Choong Choi

Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

After the start of anti-tuberculous treatment, paradoxical worsening of tuberculous lesions has been described. However, abdominal tuberculosis as paradoxical response is relatively rare. This report describes the 26-year-old female who suffered from peritoneal tuberculosis while treating tuberculous pleurisy with anti-tuberculous medications. It was considered as paradoxical response, rather than treatment failure or else. She was successfully managed with continuing initial anti-tuberculous medications. When a patient on anti-tuberculous medications is presented with abdominal symptoms, the possibility of paradoxical response should be considered to avoid unnecessary tests and treatments, which may result in more suffering of the patient. Herein, we report a case of peritoneal tuberculosis as paradoxical response while treating tuberculous pleurisy. (**Korean J Gastroenterol 2011;57:379-383**)

**Key Words:** Paradoxical response; Tuberculous peritonitis; Tuberculous pleurisy; Peritoneal tuberculosis

## 서 론

결핵성 복막염은 폐외 결핵의 4-10%를 차지한다.<sup>1</sup> 폐 결핵이나 속립성 결핵에 의해 이차적으로 발생하는 경우가 가장 흔하며, 드물게는 장결핵이나 나팔관 결핵으로부터 직접 결핵균이 전파되거나, 또는 원발 병소로 일차적으로 발생하기도 한다. 그리고 흔히 언급되지는 않지만 역설적 반응에 의해서도 발생할 수 있다.

역설적 반응은 결핵 치료 중 치료 실패의 다른 원인이 없이, 초기 병변이 임상적 또는 방사선적으로 악화되거나 새로운 병변이 발생하는 것을 일컫는다.<sup>2</sup> 결핵 치료 중 역설적 반응은 드물지 않으며, HIV (human immunodeficiency virus) 감염으로 항바이러스제를 복용하는 환자에서 36%, 복용하지 않는 환자에서 7% 정도로 보고되고 있다.<sup>3</sup> 모든 결핵성 질환

에서 발생 가능하며, 원발 병소가 폐, 림프절, 뇌막인 경우가 흔히 보고되고 있고,<sup>2,4-6</sup> 역설적 반응이 복부로 나타나는 경우는 가장 드물다.<sup>2,5</sup>

저자들은 결핵성 흉막염으로 항결핵제를 복용 중인 환자에서 역설적 반응으로 결핵성 복막염이 발생한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

26세 여자가 10일 전에 갑자기 발생한 복통으로 내원하였다. 환자는 10주 전 흉통으로 내원하여 시행한 흉부 X선 검사에서 흉수가 발견되었고, 당시 시행한 흉수 검사에서 림프구성 흉막 삼출액과 ADA (adenosine deaminase)가 79.7 IU/L로 상승된 소견이 관찰되어 결핵성 흉막염으로 진단받았

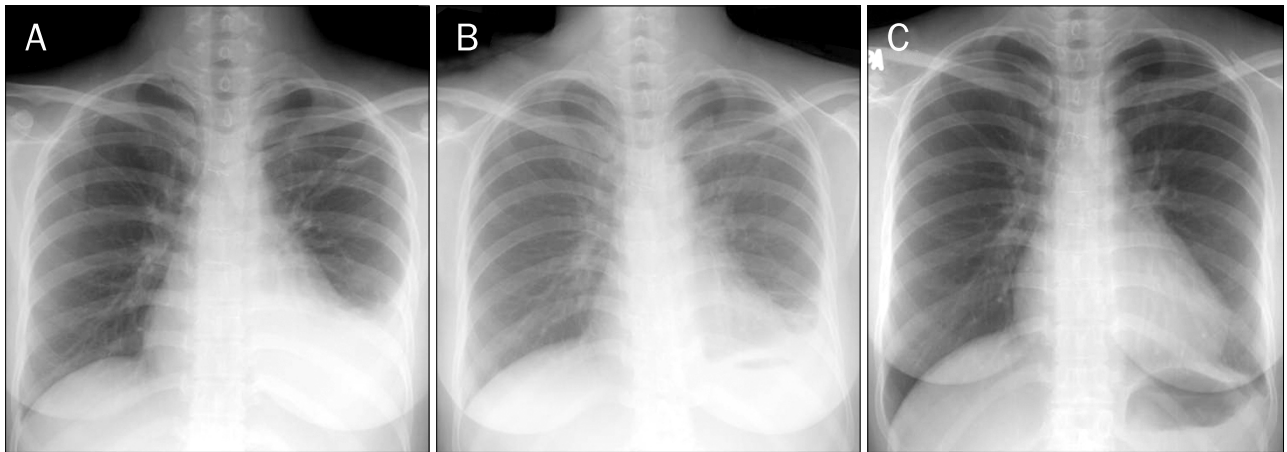
Received April 2, 2010. Revised May 5, 2010. Accepted May 7, 2010.

© 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.

교신저자: 오태훈, 139-707, 서울시 노원구 상계7동 761-1 인제대학교 상계백병원 소화기내과

Correspondence to: Tae-Hoon Oh, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 761-1, Sanggye 7-dong, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea. Tel: +82-2-950-8867, Fax: +82-2-950-1955, E-mail: osbbang@paik.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.



**Fig. 1.** Chest X-ray. (A) The initial chest X-ray showed left sided pleural effusion. (B) On admission, 10 weeks later, left sided pleural effusion was decreased. (C) Left sided pleural effusion was almost resolved 9 months after the start of anti-tuberculous treatment.

다. 환자는 isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg, ethambutol 1,200 mg, pyrazinamide 1,500 mg을 60일간 복용 후, pyrazinamide를 제외한 3제 요법으로 변경하여 투약하였다. 환자는 총 60일간 결핵약을 중단하지 않고 복용하며 흉통 및 흉부 X선 소견이 호전되던 중, 갑자기 우하복부 통증이 발생하여 타 병원에서 급성 충수돌기염으로 수술을 시행 받았다. 당시 수술 소견에서 천공은 없었으며, 이후 조직 검사에서 충수돌기의 급성 화농성 염증 소견을 보였고 림프절 생검 조직에서 건락성 괴사를 동반한 육아종성 병변을 보였다. 수술 후 우하복부 통증은 소실되었으나, 4일 후부터 갑자기 복부 전반에 걸쳐 지속적인 통증 및 팽만감이 발생하여 본원으로 전원되었다.

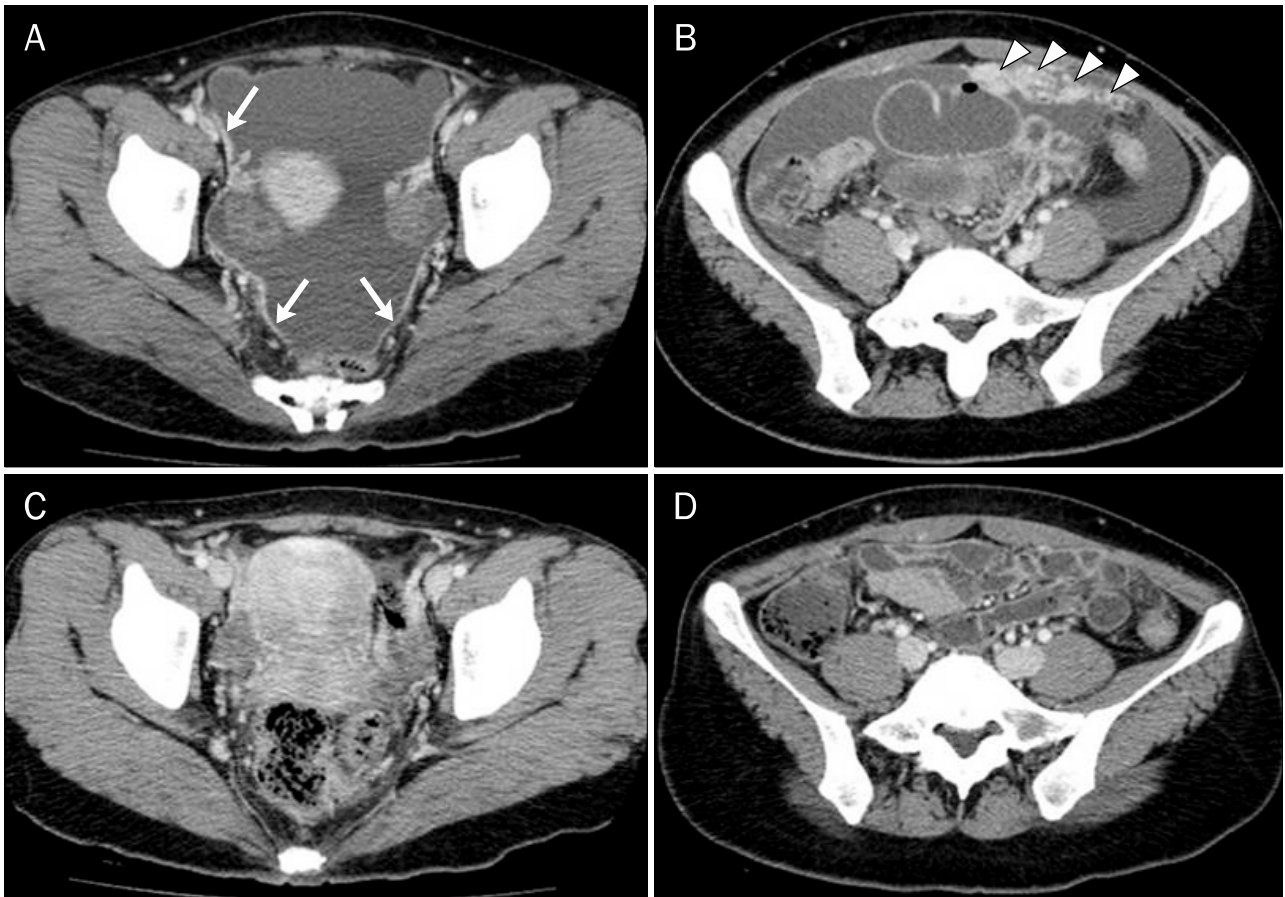
입원 당시 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 76회/분, 체온 37°C, 호흡수 20회/분이었고, 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 결막은 창백하지 않았고, 공막에 황달은 관찰되지 않았다. 복부는 다소 팽창되었으나 부드러웠고, 장음은 감소되었다. 복부 전체에 압통과 경한 반발통이 있었고, 이동성 탁음이 관찰되었다.

혈액검사에서 백혈구 6,850/mm<sup>3</sup>, 혈색소 14.3 g/dL, 헤마토크리트 41.4%, 혈소판 314,000/mm<sup>3</sup>, CRP 3.6 mg/dL, 총단백 7.5 g/dL, 알부민 3.9 g/dL였다. 복수 천자 소견에서 노란색을 띄었고, 비중 1.040, 적혈구 4,000/mm<sup>3</sup>, 백혈구 2,080/mm<sup>3</sup> (림프구 분율 86%), 총 단백질 5.8 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, 포도당 124 mg/dL, ADA 80.2 U/L였으며, 항산균 도말 및 배양 검사에서 결핵균은 관찰되지 않았다. HBsAg, HBsAb, anti-HIV는 모두 음성이었다.

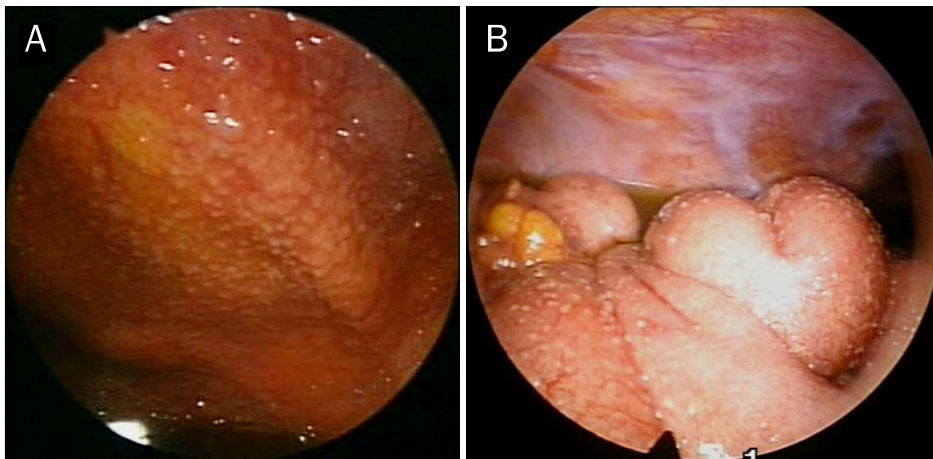
흉부 X선 검사에서 좌측의 흉수양은 결핵성 흉막염 진단 당시보다 감소하였고(Fig. 1A, 1B), 복부전산화단층촬영에서

중등도의 복수와 복벽 비후 및 얼룩 형태(smudged appearance)가 관찰되었으며(Fig. 2A, 2B), 충수돌기절제술을 받은 부위와 회맹부는 두껍고 조영이 잘 되어 수술 후 변화로 의심되었다. 결핵성 복막염 의심 하에 시행한 복강경 검사에서 육안적으로 복벽과 장에 백색의 미만성 결절, 유착, 복수가 관찰되었다(Fig. 3). 조직 검사 소견에서 만성 육아종이 관찰되었으며(Fig. 4), 조직의 TB-PCR은 음성, 복강경에서 시행한 복수 검사에서 항산균 도말 및 결핵균 배양검사는 모두 음성 소견을 보였다. 조직 소견에서 결핵성 복막염을 확진할 수는 없었으나, 복수의 상승된 ADA 수치, 전형적인 복부전산화단층촬영 소견 및 복강경 소견에 따라 결핵성 복막염으로 진단하였다.

환자는 비록 충수돌기절제술 직후부터 본원에 입원할 때까지 6일 동안 결핵약을 복용하지 않았으나, 임상 경과를 고려하였을 때 결핵의 치료 실패라기보다는 역설적 반응에 의한 결핵성 복막염의 발생일 가능성이 높다고 판단되어, 복용하던 결핵약을 지속적으로 복용하도록 하였다. 진통제 투여 등의 보존적 치료를 시행하면서 복통은 점차 호전을 보이던 중에 우측에 흉수가 새로 발생하였으나, 역시 역설적 반응으로 판단하고 결핵약을 변경하지 않았다. 열흘 후 환자는 퇴원하였고, 1개월마다 촬영한 흉부 X선 검사에서 흉수는 점차 감소하였고, 3개월 후 시행한 추적 복부전산화단층촬영에서 복수와 복벽 비후 및 얼룩 형태가 호전되었다(Fig. 2C, 2D). 환자는 결핵성 흉막염 진단 후 총 9개월간 항결핵제를 복용하였고, 추적 관찰한 흉부 X선 소견에서 흉수는 관찰되지 않았다(Fig. 1C). 이후 환자는 자의로 외래를 방문하지 않아 더 이상 추적 관찰되지 않았다.



**Fig. 2.** Abdominal CT. Ascites and smooth uniform thickening with pronounced enhancement (arrows) and smudged pattern of the peritoneum (arrow heads), known as radiologically characteristic findings of tuberculous peritonitis, were shown (A, B). Ascites and the extent of smudged pattern of peritoneum disappeared 6 months after the start of anti-tuberculous treatment (C, D).

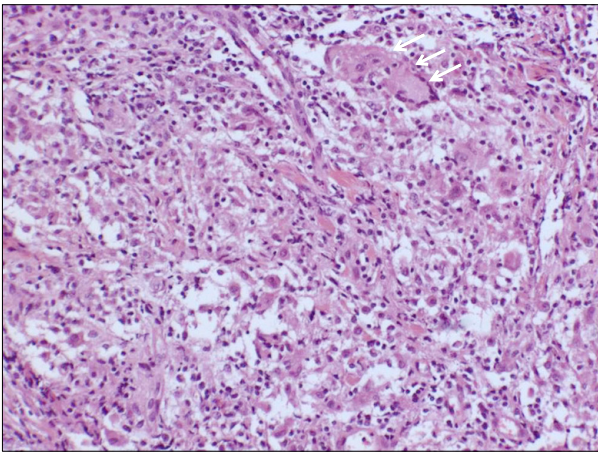


**Fig. 3.** Gross findings through the laparoscope. Diffuse whitish nodules with ascites were noted on the peritoneum and the intestines (A, B).

## 고 찰

결핵 환자를 치료하는 도중 기존의 병변이 악화되거나 새로운 병변이 발생하는 경우에는 역설적 반응 뿐만 아니라 진

단의 오류, 치료의 실패, 일시적 결핵약 복용의 중단 등 다양한 가능성을 염두에 두어야 한다. 역설적 반응이라 판단되면 항결핵제를 변경할 필요가 없으나, 다른 원인에 의한 결핵의 악화로 판단되면 치료 방법이 달라지므로, 역설적 반응이라 진단하기 위해서는 다른 가능성을 배제할 수 있어야 한다. 그



**Fig. 4.** Microscopic findings of peritoneum. Multinucleated giant cell (arrows) and chronic granulomas with epithelioid cells, consistent with tuberculous peritonitis, were noted (H&E,  $\times 100$ ).

러나 역설적 반응을 진단할 수 있는 확진 검사 방법은 없고 감별해야 할 상황이 많아 진단이 어렵다. 역설적 반응은 항결핵제 치료에 의한 결핵균의 사멸과 이에 따른 부산물에 대한 항진된 세포 매개성 면역 반응으로 받아들여지고 있으나, 아직 그 기전은 명확히 규명되지 않았다.<sup>5,7,8</sup>

역설적 반응은 원발 부위의 악화가 74.5%, 다른 부위에 새로운 병변이 발생하는 경우가 25.4%로 보고되며, 모든 경우에서 역설적 반응의 발생 부위로는 중추신경계, 호흡기계, 피부 및 연조직, 림프절 순이고, 이중 복부의 발생 빈도는 가장 낮다.<sup>2</sup> 결핵성 흉막염 치료 중 역설적 반응이 관찰된 경우는 16-21%로 드물지 않으나,<sup>4,8</sup> 역설적 반응이 결핵성 복막염으로 나타난 경우는 매우 드물어, 저자가 문헌 고찰한 바로는 1예만 보고되고 있다.<sup>5</sup> 그러나 흉부나 중추 신경계에 비해 복부의 역설적 반응은 증상이 심하지 않고 영상학적 추적 검사가 흉부 X선 촬영처럼 규칙적인 간격으로 이루어지기가 어려워 발견이 어려우므로 보고는 드물지만, 실제로는 훨씬 더 많이 발생하는 것으로 추정된다.<sup>9</sup> 역설적 반응의 위험 인자로 원발 결핵 병소의 위치가 폐의 결핵인 경우, 말초혈액의 기저 림프구 수치가 상대적으로 낮은 경우, 치료 도중 림프구의 급격한 상승이 있는 경우,<sup>6</sup> 치료 전 흉수의 림프구의 백분율이 높은 경우<sup>8</sup> 등이 제시되고 있으나, 아직까지 역설적 반응과 치료 실패를 명확히 구분할 수 있는 정립된 방법은 없다. 한편, 폐결핵의 치료에 있어 치료 실패의 정의가 항결핵제 사용 4개월 후의 결핵균 배양 검사가 양성이라는 점을 고려해 볼 때 치료 4개월 이후는 치료 실패, 그 이전은 역설적 반응의 가능성을 더 고려해 볼 수 있을 것이다. Blumberg 등<sup>3</sup>은 역설적 반응의 감별 시기를 3개월 이내는 역설적 반응을, 4개월 이후는 치료 실패나 다제내성 결핵의 가능성을 생각할 것을 권고하였고,

Cheng 등<sup>2</sup>은 항결핵제를 시작하고 평균 60일 경에 역설적 반응이 발생한다고 보고하였다. 본 증례 역시 충수돌기염 수술 직후 결핵성 복막염이 발생하였으므로, 이 시점을 역설적 반응의 발생 시점이라고 본다면, 항결핵제 복용 후 60일 후에 역설적 반응이 발생하였다.

결핵성 복막염의 발생 기전은 명확히 규명되지 않았으나 폐로부터 혈행성으로 전파되었던 잠복 결핵의 재활성화로 인해 발생한다고 여겨졌다. 그 외에 활동성 폐결핵이나 속립성 결핵으로부터의 혈행성 전파도 흔하며, 드물기는 하나 장이나 나팔관으로부터의 직접적 전파도 가능하다.<sup>10</sup> 후천성 면역 결핍증, 정맥 주사의 남용, 당뇨, 스테로이드 치료, 악성 종양 등 면역 저하 환자에서 호발하는 것으로 알려져 있으나, 우리나라에는 폐결핵이 병발하지 않는 경우나 면역 저하의 소견 없이 원발성으로 발병하는 경우도 많다.<sup>11</sup> 본 증례의 경우는 병력으로 추정해 볼 때 역설적 반응으로 발생한 결핵성 복막염을 급성 충수돌기염으로 오인하여 수술하였을 가능성을 고려해 볼 수 있을 것이다.

결핵성 복막염의 증상은 복통과 복수가 가장 흔하며, 복수의 ADA 수치가 32 U/L 이상인 경우 진단적 민감도 및 특이도가 각각 91.7%, 92%로 매우 높다.<sup>12</sup> 최근 확진을 위하여 개복술보다 덜 침습적인 복강경 검사가 많이 시행되고 있으며, 특징적인 육안 소견으로 결절, 유착, 복수 등이 있고,<sup>13</sup> 조직 검사 소견의 76%에서 건락성 괴사를 동반한 육아종 소견을 보여 확진에 도움을 줄 수 있다.<sup>1</sup> 결핵성 복막염의 치료 약제는 폐결핵과 다르지 않으며, 6-9개월 간의 항결핵제의 사용을 권하고 있다.<sup>3</sup>

우리나라는 결핵의 유병률이 높으므로 역설적 반응을 임상에서 종종 관찰할 수 있다. 그러나 복부의 역설적 반응은 경험이 적어서 결핵으로 치료 받는 환자가 복통을 주소로 내원하였을 때 역설적 반응의 가능성을 간과하게 된다면, 불필요한 검사나 치료 방법의 혼란을 초래하게 될 것이다. 역설적 반응이 맞다면, 이는 치료의 실패가 아니라 일시적인 악화를 의미하므로 치료 약제의 변경은 필요 없다.<sup>3,14</sup> 한편, 기존 부위는 대부분 원래 기간대로 치료한 증례들이 보고되고 있으며, 새로운 부위에 발생한 역설적 반응에 따른 치료 기간 연장의 필요성에 대해서는 현재 정립된 가이드라인은 없다. 본 증례의 경우는 역설적 반응으로 나타난 결핵성 복막염을 고려하여 치료 기간을 연장하였으나, 증례 보고 수준의 기존 보고들마다 투약 기간을 언급하지 않거나, 투약 기간에 차이를 보여 향후 이에 대한 보다 체계적인 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 역설적 반응이란 명백히 적합한 항결핵제 치료 중에 초기에 호전을 보이던 환자에서 기존의 병변이 더 커지거나 새로운 병변이 나타나는 현상으로, 향후 치료 계획에 혼란을 초래할 수 있으나 기존 치료를 유지하면 치유된다. 이에



저자들은 결핵성 흉막염 치료 중 발생한 결핵성 복막염을 역설적 반응으로 진단하고, 항결핵제를 변경하지 않고 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

1. Demir K, Okten A, Kaymakoglu S, et al. Tuberculous peritonitis—reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13: 581-585.
2. Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21: 803-809.
3. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, 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;167:603-662.
4. Al-Majed SA. Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996;90:211-214.
5. Ahn TH, Park MB, Lee KJ, et al. A case report of tuberculous brain abscess and tuberculous peritonitis developing due to paradoxical reactions. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:457-462.
6. Cheng VC, Yam WC, Woo PC, 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.
7. Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis* 2009;48:667-676.
8. Song EJ, Baek DH, Jung JY, et al. Paradoxical response developed during the antituberculous treatment in tuberculous pleurisy. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:427-432.
9. Kim JY, Kwon JH, Kim MJ, et al. Paradoxical response during antituberculous treatment for abdominal tuberculosis. *J Korean Radiol Soc* 2006;55:599-605.
10. Kasahara K, Fukuoka A, Murakawa K, et al. Tuberculous peritonitis developing during chemotherapy for pulmonary and intestinal tuberculosis: a case report. *Respirology* 2005;10: 257-260.
11. Ha CY, Kim JY, Kim GC, et al. An intraperitoneal tuberculous abscess: Computed tomography (CT) findings and clinical course. *Korean J Med* 2008;74:243-249.
12. Lee JS, Kim KA, Lee WJ, et al. Diagnostic value of ascitic fluid adenosine deaminase activity for diagnosis of tuberculous peritonitis. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:126-132.
13. Kim KS, Pyon YJ, Seong KC, et al. A case with chylous ascites followed by tuberculous peritonitis. *Korean J Gastroenterol* 1997;29:847-852.
14. Jung MK, Lee HJ, Kim MJ, et al. Paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:71-77.