

CASE REPORT

결핵성 복막염 치료 중 역설적 반응에 의해 발생한 결핵성 간농양 1예

김태경, 최철웅, 하종건, 장형하, 박수범, 김형욱, 강대환

부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 의생명융합연구소 내과학교실

A Case of Tuberculous Liver Abscess Developed during Chemotherapy for Tuberculous Peritonitis as Paradoxical Response

Tae Kyung Kim, Cheol Woong Choi, Jong Kun Ha, Hyung Ha Jang, Su Bum Park, Hyung Wook Kim and Dae Hwan Kang

Department of Internal Medicine, Medical Research Institute, Pusan National University School of Medicine and Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

Tuberculous liver abscesses are rare. Paradoxical response in tuberculosis is common and occurred between 2 weeks and 12 weeks after anti-tuberculous medication. We report here a case of tuberculous liver abscess that developed in a paradoxical response during chemotherapy for tuberculous peritonitis in a 23-year-old male. He was hospitalized, complaining of ascites, epigastric pain. He was diagnosed tuberculous peritonitis by expiratory laparoscopic biopsy and took medication for tuberculosis. After 2 months, a hepatic lesion was detected with CT scan incidentally. Chronic granulomatous inflammation was seen in ultrasound-guided liver biopsy, and tuberculous liver abscess was diagnosed. It was considered as paradoxical response, rather than treatment failure or other else because clinical symptoms of peritoneal tuberculosis and CT scan improved. After continuing initial anti-tuberculous medication, he was successfully treated. Herein, we report a case of tuberculous liver abscess as paradoxical response while treating peritoneal tuberculosis without changing anti-tuberculous treatment regimen. (Korean J Gastroenterol 2013;62:64-68)

Key Words: Paradoxical response; Tuberculous liver abscess, Tuberculous peritonitis

서 론

결핵성 간농양은 드물게 발생하는 질환으로 주로 2차성 혹은 속립성 결핵과 연관되어 발생한다.¹ 속립성 결핵의 경우 혈행성으로 발생하는 데 비해 2차성인 경우 위장관에서의 결핵 감염이 결핵성 간농양의 주된 원인이 된다.²

결핵 환자에서 항결핵 약제를 사용하여 임상적 호전을 보이며, 적절한 치료에도 불구하고 약제 내성균에 의한 감염 등 다른 이유 없이 치료 시작 당시의 병변이 악화되거나 새로운

병변이 생기는 현상을 역설적 반응(paradoxical response)이라 한다.^{3,4} 이는 항결핵제 치료 시작 2주 이후부터 12주 사이에 주로 발생하며, 모든 결핵성 질환에서 발생 가능하나 결핵성 림프절염, 결핵성 흉막염, 두개 내 결핵증 등에서 좀 더 빈번하게 관찰된다.⁵

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

Received August 30, 2012. Revised January 9, 2013. Accepted January 9, 2013.

© 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: 최철웅, 626-770, 양산시 물금읍 금오로 20, 부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 의생명융합연구소 내과학교실

Correspondence to: Cheol Woong Choi, Department of Internal Medicine, Medical Research Institute, Pusan National University School of Medicine and Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mugeum-eup, Yangsan 626-770, Korea. Tel: +82-55-360-1535, Fax: +82-55-360-1536, E-mail: luckyace@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

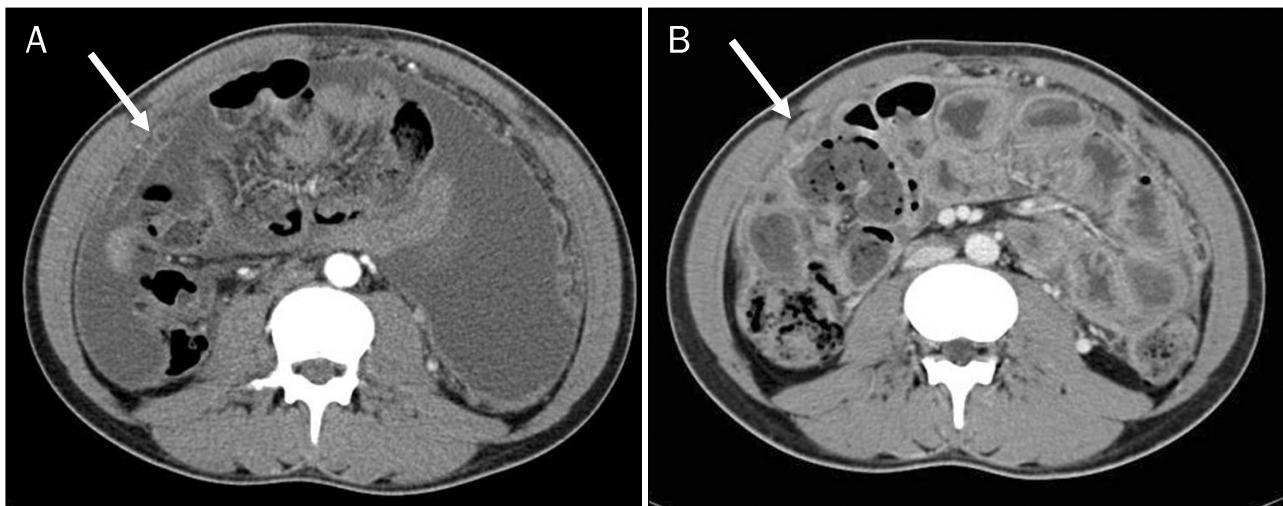


Fig. 1. (A) Initial pelvic CT before anti-tuberculosis therapy showed a lot of ascites and omental smudge (arrow). (B) Follow-up CT 2 months after starting anti-tuberculosis therapy showed decrease of ascites and omental smudge (arrow).

증례

23세 남자 환자로 명치 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 당시 당뇨, 고혈압, 결핵, 간염 등의 과거력이 없었다고 하였으며 흡연력과 음주력도 없었다. 가족력에도 이상 소견이 없었다. 내원 당시 혈압 100/60 mmHg, 맥박 110회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.4°C였다. 내원 2주 전 발열로 응급실을 방문하였고 상기도 감염을 의심하여 해열제를 투여받고 퇴원한 병력이 있었으며, 그 이후에도 간헐적 복용력이 있었다. 내원 당시 체중은 56.7 kg로 평소에 비해 체중 감소 소견은 보이지 않았다. 진찰 소견에서 급성 병색을 보였으며, 복부 진찰에서 암통과 복부 팽만 소견을 보였고 그 외 특이 소견은 없었다. 내원 당일까지는 발열 및 야간 발한 소견 등이 관찰되지 않았으나 내원 다음 날부터 간헐적으로 38.9°C까지 상승하는 발열 소견이 관찰되었다. 내원 당시 말초 혈액검사에서 혈색소 12.9 g/dL, 백혈구 4,810/mm³, 혈소판 334,000/mm³ 이었고, 혈청 생화학검사에서 AST/ALT 103/115 IU/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, 알칼리 ALP 313 IU/L, 총 단백 6.5 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, 아밀라아제 55 IU/L, 리파아제 65 IU/L였고, 혈액응고검사에서는 프로트롬빈 시간 72.8% (1.15 INR), 활성화 부분트롬보플라스틴 시간 38.7초, C-반응단백질 6.35 mg/dL였다. 수술 전 검사로 HBsAg 음성, HBsAb 양성, anti-HCV Ab 음성, anti-HIV Ab 음성이었다. 복수 검사에서 세포수 1,591개/μL (림프구 90%), 당 82 mg/dL, 총 단백 4.8 g/dL, LDH 1,205 IU/L, adenosine deaminase 127 IU/L였다. 당시 흉부 X선 사진에서는 왼쪽 흉막삼출액이 관찰된 것 이외에 특이 소견은 없었다.

복부 전산화단층촬영에서 대량의 복수 및 그물막의 얼룩



Fig. 2. Gross findings through the laparoscope. Diffuse whitish nodules with ascites were noted on the peritoneum.

소견(omental smudged appearance)이 관찰되었으며 미만성 복막 비후와 소장간막의 결절성 가닥(nodular strands)이 보여 복강 결핵이 의심되었으나(Fig. 1A), 복막암종증의 감별이 필요해 복강경 탐색술 및 복막 조직검사를 시행하였다 (Fig. 2). 진단 당시에 간에 이상 소견은 관찰되지 않았다.

복막 조직검사에서 치즈 괴사를 동반한 만성육아종염증 소견이 관찰되었으나(Fig. 3) 항산성균 염색에서는 음성으로, 항산성균 배양검사에서는 다른 세균에 의해 오염이 되어 결핵균의 배양이 되지 않아 배양 결과 및 이를 통한 약제 감수성 검사를 시행하지 못하였다. 하지만 *Mycobacterium tuberculosis* PCR 검사에서 양성으로 나와 복강 결핵으로 의심하여 항결핵제를 사용하기로 하였다. 조직검사 결과가 나올 당시 간기능 검사에서 AST/ALT 40/57 IU/L, ALP 224 IU/L로 정상에

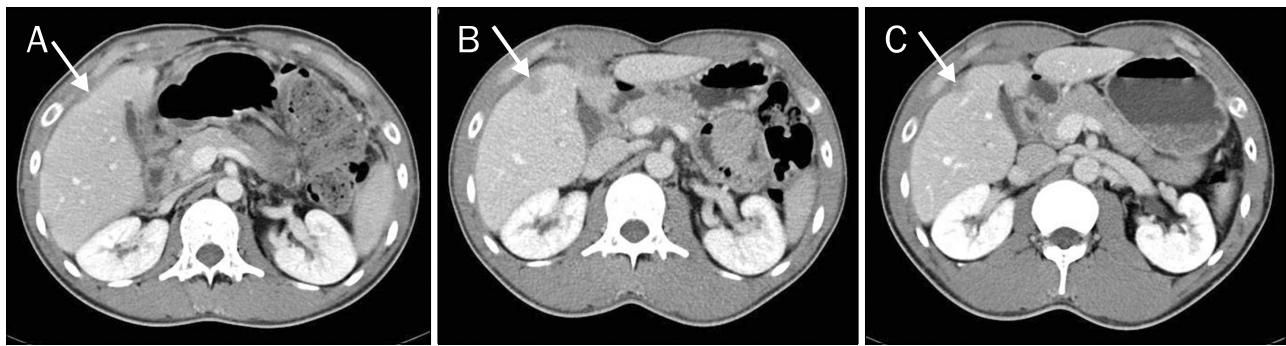


Fig. 4. (A) After treatment for 2 months, a new small low-attenuation nodule was noted on subcapsular area of the S5 segment (arrow). (B) After treatment for 6 months, the size of lesion increased (arrow). (C) After treatment for 13 months, the lesion disappeared (arrow).

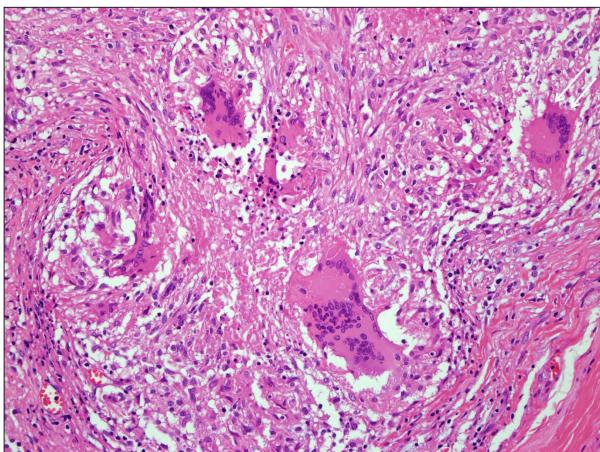


Fig. 3. Microscopic findings of the peritoneum. Multinucleated giant cell and chronic granulomatous inflammation with caseous necrosis was noted (H&E, $\times 200$).

비해 약간 높은 정도로 유지되어 4제 약제를 투여하기로 하고 isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg, ethambutol 1,200 mg, pyrazinamide 1,500 mg를 사용하였으며, 이후 3개월째부터 isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg, ethambutol 1,200 mg로 투여하였다. 항결핵제 투여 이후 복수의 감소 및 임상 양상의 호전 소견을 보였으며, 약제 투여 2달 뒤 추적 관찰한 복부 전산화단층촬영에서 복수 및 그물막의 얼룩 소견, 미만성 복막 비후, 소장간막의 결절성 가닥 소견이 일부 흡수되었고(Fig. 1B), 간기능 검사에서도 AST/ALT 39/30 IU/L, ALP 170 IU/L로 정상화된 후 치료 종결까지 정상 범위를 유지하였다.

2개월 치료 뒤 추적 관찰한 복부 전산화단층촬영에서 복수 및 그물막의 얼룩 소견, 미만성 복막 비후, 소장간막의 결절성 가닥 소견은 호전되었으나 간 S5 구역에 경계가 불분명한 저밀도 음영 소견이 관찰되었으며 중심부 저밀도 음영 소견 및 미묘한 주변부 조영증강 소견이 관찰되어 결핵성 농양이 의심되었다(Fig. 4A). 하지만 보다 정확한 진단을 위해 병변 부위에 시행한 초음파 유도 세침 조직검사에서 괴사를 동반한 만성육

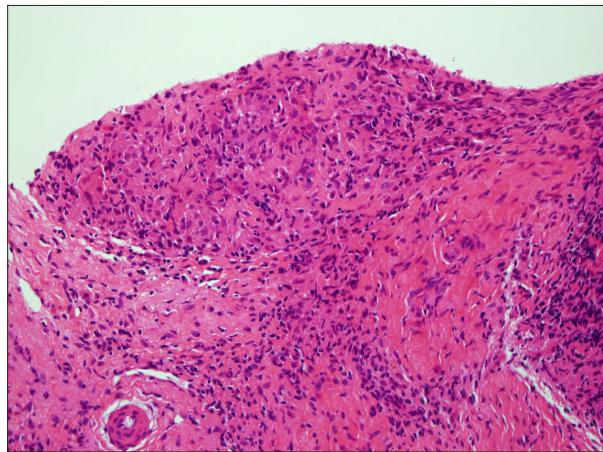


Fig. 5. Microscopic findings of the liver. The specimen showed chronic granulomatous inflammation with caseous necrosis (H&E, $\times 100$).

아종염증 소견이 관찰되었다. 항산성균 염색은 음성으로, 항산성균 배양검사는 8주를 배양하였으나 굳이 자라지 않은 것으로 나왔으며, *M. tuberculosis* PCR도 음성이었다(Fig. 5). 조직검사 결과를 바탕으로 이 병변이 결핵성 농양으로 역설적 반응에 의한 것으로 판단하여 약제를 유지하였다. 4개월 뒤 복부 전산화단층촬영에서 결핵성 농양의 크기가 더 증가하였으나(Fig. 4B), 복막 쪽 증상이 완전히 호전되었으며 발열 등의 다른 임상 증상도 호전된 소견을 보여 약제 감수성이 있다고 생각하고 약제를 더 유지하기로 하였다. 이후 총 13개월의 약제 복용 후 추적 관찰한 복부 전산화단층촬영에서 이전에 비해 결핵성 농양의 크기가 줄어들어 병변이 거의 관찰되지 않았고 관해된 후 재발이 없었다(Fig. 4C).

고 찰

결핵 환자를 치료하는 도중 새로운 병변이 발생하는 경우 역설적 반응뿐만 아니라 진단 오류, 불규칙한 항결핵제 복용, 약제 내성 결핵균 혹은 비결핵 항산균에 인한 치료 실패 등

다양한 원인을 생각해야 하기 때문에 임상적 판단이 쉽지 않다. 또한 아직까지 역설적 반응과 치료 실패를 명확히 구분할 수 있는 정립된 방법이 없어 더욱 그렇다.

역설적 반응은 외국 연구에 의하면 결핵 환자의 약 6-36%에서 발생하며,^{5,6} 모든 결핵성 질환에서 발생 가능하나, 결핵성 림프절염의 경우 30%, 결핵성 흉막염의 경우 16%에서 발생하고, 폐외 결핵에서 좀 더 자주 관찰된다.⁵ 역설적 반응의 위험 인자로 원발 결핵 병소의 위치가 폐 외 결핵인 경우, 말초혈액의 기저 림프구 수치가 상대적으로 낮은 경우, 치료 도중 림프구의 급격한 상승이 있는 경우 등⁶이 제시되고 있으나, 역설적 반응과 치료 실패를 정확하게 구분할 수 있는 기준은 아직 없는 실정이다.

역설적 반응은 치료 시작 2주 이후부터 발생하여 보통 12주까지 발생하나 경우에 따라서는 18개월까지 발생하기도 한다.^{5,6} 국내에서는 대부분(68.5%)에서 항결핵제 투여 1개월 후에 발생하는 것으로 보고되고 있다.⁷ Blumberg 등⁸은 발현시기가 3개월 이내일 때는 역설적 반응을 고려해야 하고, 4개월 이후라면 치료 실패나 다재내성 결핵의 가능성을 생각해야 한다고 하였다. 이번 증례의 경우는 치료 2개월 뒤 간에 병변이 발생한 것을 확인하였으며 이는 Blumberg 등⁸이 제시한 3개월 이내의 시기에 부합하는 것이었다. 따라서 이 병변이 역설적 반응이라 생각할 수 있는 이유가 되었다. 그 외에도 원발성 병변의 경우 약제 치료 후 병변이 현저히 호전되었으며, 동일 약제를 지속적으로 사용하여 새로운 병변도 호전된 것으로 볼 때 치료 실패나 다재 내성균의 가능성은 떨어진다고 할 수 있다.

간결핵의 영상검사로 전산화단층촬영과 복부초음파가 흔히 사용된다. 이번 증례에서는 전산화단층촬영으로 진단을 하였는데 결핵성 간농양의 경우 다발성의 저음영 결절을 포함한 미만성 간비대나 단일 종괴의 형태로 나타날 수 있다. 초기에는 농양과 같이 불규칙한 경계를 가지는 저음영의 병변으로 나타나며, 병변이 진행함에 따라 중심부는 균일해지며 주변부의 조영 증강이 보이게 된다.⁹ 초음파에서도 비장비대나 원형의 저에코 병변 등과 같이 전산화단층촬영과 비슷한 소견을 가지며, 아주 드물게 고에코 병변도 보고되고 있다.¹⁰ 이번 증례에서는 초음파는 조직검사 이외에는 사용하지 않았으며 전산화단층촬영에서는 전형적인 양상으로 관찰되었다. 하지만 이러한 영상검사의 소견은 간결핵 진단에 비특이적이며 종종 화농성 농양이나 악성 질환과 혼동되기도 한다.⁹ 따라서 농양에 대한 최종 진단은 흡인이나 조직검사를 통해 이루어지게 되며,¹¹ 이번 증례에서도 조직검사를 통해 최종 확인하였다.

국내 연구 결과에서도 흉막 결핵 17.5%, 폐결핵 13.5%에서 역설적 반응이 생긴다고 보고된 바가 있으며,⁷ 역설적 반응이 생기는 병소는 충추신경계가 49%로 가장 많았고, 호흡기

(36%), 피부와 연조직(6%), 림프선(4%) 순으로 알려져 있다.¹² 최근 결핵성 복막염에서 발생된 결핵성 간농양이 보고된 증례가 있지만,¹³ 그 증례의 경우 약제를 지속적으로 투여하여 호전되는 것을 확인하지 못하고 수술적 제거를 통해 역설적 반응일 가능성은 확인한 것이었다. 이에 비해 이번 증례는 약제의 변경 없이 치료 기간을 연장시켜 완치하여 역설적 반응에 의한 결핵성 간농양을 진단하고 치료 방법을 제시하였다는데 의의가 있다. 역설적 반응은 치료의 실패가 아닌 일시적인 악화를 의미하므로 약제의 변경이 필요 없으며,^{8,14} 이번 증례와 같은 경우 결핵성 복막염의 치료 반응이 좋은 상태에서 새롭게 생긴 간농양이어서 역설적 반응을 고려해야 한다. 내원 당시 간기능 검사에서 AST/ALT 등의 수치가 증가해 있었으나 당시의 CT에서 이상 소견이 발견되지 않았으며, 결핵약의 투여 없이 1주일이 지난 뒤 정상 범위에 가깝게 감소한 것으로 봤을 때 간농양의 가능성보다는 내원 2주 전부터 발열로 인해 사용한 약제가 원인일 가능성이 더 높아 보인다. 또한 lab 검사에서도 B형 간염이나 C형 간염, HIV 검사가 모두 음성이었으므로 이로 인한 간수치 상승은 아니라고 생각된다.

이번 증례의 경우 조직 배양을 통해 결핵균 배양을 시도하였는데 조직을 이용한 결핵균 배양은 조직을 포르말린이 아닌 생리식염수 등에 담아 옮겨야 하며 검체는 가능한 빨리 운반해야 하지만 1시간 이상 운반에 지연되는 경우에는 검체를 냉장 보관하여야 한다. 생검 조직 등은 오염을 제거할 필요가 없는 무균 검체이기 때문에 항산균 도말 검사를 하기 전 오염을 제거할 필요는 없다. 조직 검체는 멸균 생리식염수나 0.2% bovine serum albumin에 넣어 파쇄한 후 계란성분배지나 한천배지에 접종하여 8주간 배양해야 하며 배양된 결핵균을 이용하여 Lowenstein-Jensen 배지에 약제별 최저 농도를 설정하고 이 농도의 약제 함유 배지에서 20개 균집락 이상(1%) 발육시 내성으로 판정하는 방법을 국내에서 가장 많이 사용하고 있다. 조직 검체는 오염을 제거할 필요가 없는 무균 검체이지만 조직 채취시 사용하는 통이라던가 거기에 사용하는 생리식염수가 오염된 경우, 배양에 이르기까지 걸리는 시간이 길어질 경우 다른균에 의해 오염이 되어 결핵균의 배양이 되지 않을 수 있다. 따라서 보다 좋은 배양을 위해서는 운송 과정 및 검체 관리에 보다 세심한 관리가 필요하다.¹⁵ 이번 증례에서는 다른 세균으로 인해 배양에 실패하여 균의 약제 감수성 검사를 시행하지 못하고 조직 소견과 *M. tuberculosis* PCR 검사만을 이용하여 결핵을 진단하였다. 간조직 검사에서 시행한 항산균 도말검사나 배양검사에서 모두 음성이 나왔는데 역설적 반응 당시 항산균 도말검사나 배양검사에서 모두 음성을 보이는 경우가 많으며,¹⁶ 조직 생검 결과 결핵에 합당한 소견을 나타내고, 환자가 그 기간 동안 이전의 증상보다 더 심각한 악화소견을 갖지 않는 경우가 많고, 추가 치료 없이 기준의

항결핵제에 의한 치료만으로 병변이 완치된다는 점 등은 새로운 병변이 나타나거나 기존 병변이 심화되는 것을 일시적인 역설적 반응으로 진단할 수 있는 근거가 된다.¹⁷

우리나라는 결핵의 유병률이 높으므로 역설적 반응을 임상에서 종종 관찰할 수 있다. 하지만 역설적 반응인지를 판단하는 것은 아직 명확한 기준이 없기 때문에 판단이 어려운 경우가 많다. 치료 실패일 경우 약제를 변경해야 하지만 역설적 반응이라면 이는 치료 실패가 아니라 일시적인 악화를 의미하는 것이므로 치료 약제를 변경할 필요가 없다.⁸ 하지만 치료 기간에 대한 정립된 가이드라인은 없는 상태로, 이번 증례에서는 치료 기간을 연장하였으나 다른 증례 보고들에서는 각각 투약 기간에 차이를 보여 이에 대한 체계적 연구가 필요할 것으로 보인다.¹⁸ 또한 스테로이드를 투여하여 효과를 보는 경우가 있다는 보고도 있는데¹⁴ 이번 증례의 경우에는 스테로이드 사용 없이도 호전되었기에 이에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이번 증례에서 저자들은 결핵성 복막염 치료 도중 발생한 결핵성 간농양을 역설적 반응으로 진단하여, 항결핵제를 변경하지 않고 치료 기간을 연장을 통해 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Hersch C. Tuberculosis of the liver. A study of 200 cases. *S Afr Med J* 1964;38:857-863.
2. Rab SM, Beg MZ. Tuberculous liver abscess. *Br J Clin Pract* 1977;31:157-158.
3. Hung SC, Chang SC. New pulmonary lesions during therapy for extrapulmonary tuberculosis. *Chest* 1999;116:1794-1797.
4. Onal IK, Bayraktar Y, Unal S. Paradoxical deterioration during the course of antituberculous treatment. *J Natl Med Assoc* 2006; 98:954-955.
5. Al-Majed SA. Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996;90:211-214.
6. 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.
7. Kim SH, Chung HY, Lee GD, et al. Clinical characteristics of paradoxical response to chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2002;53:27-35.
8. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al; American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. 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.
9. Kok KY, Yapp SK. Isolated hepatic tuberculosis: report of five cases and review of the literature. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:195-198.
10. Tan TC, Cheung AY, Wan WY, Chen TC. Tuberculoma of the liver presenting as a hyperechoic mass on ultrasound. *Br J Radiol* 1997;70:1293-1295.
11. Kim YR. The CT findings and clinical course of intraperitoneal tuberculous abscess. *Korean J Med* 2008;74:233-234.
12. Orlovic D, Smego RA Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:370-375.
13. Jung SW, Kim JB, Choi JS, et al. Development of a tuberculous liver abscess as a paradoxical response. *Korean J Med* 2012; 83:87-92.
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.
15. Versalovic J. Manual of clinical microbiology. 10th ed. Washington: ASM Press, 2011.
16. Yano S, Kobayashi K, Kato K, Tokuda Y, Ikeda T, Takeyama H. Paradoxical worsening of pulmonary *Mycobacterium* abscessus. *Respir Med* 2007;101:868-870.
17. Jang KJ, Jwa CS, Kim KH, Kang JK. Paradoxical deterioration of intramedullary spinal tuberculomas during antituberculous therapy. *J Korean Neurosurg Soc* 2007;41:408-410.
18. Kim SY, Oh TH, Seo JY, et al. A case of tuberculous peritonitis developed during chemotherapy for tuberculous pleurisy as paradoxical response. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:379-383.