

항결핵제에 다른 반응을 보인 속립성 폐 결절과 두개강내 결절 1예

원자력의학원 내과

박광영, 이호진, 정재욱, 최윤희, 남승범, 안세한, 김철현, 이재철

A Case of Different Response of Miliary Lung and Intracranial Nodules to Antituberculous Therapy

Kwang Young Park, M.D., Ho Jin Lee, M.D., Jae Wook Jung, M.D., Yoon Hee Choi, M.D., Seung Bum Nam, M.D., Se Han Ahn, M.D., Cheol Hyeon Kim, M.D., Jae Cheol Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Although a paradoxical response of tuberculosis to antituberculous therapy is not a rare phenomenon, it can be a clinical challenge to differentiate a paradoxical response from treatment failure. A 25-year-old woman was admitted for miliary lung nodules and multiple intracranial nodules. Antituberculous treatment was started with a preliminary diagnosis of tuberculosis based on the history and clinical findings. After one month, the miliary lung nodules improved while the intracranial nodules increased in size and number. Based on a stereotactic biopsy, it was confirmed that the intracranial lesions were tuberculomas. Although the therapeutic regimen was not changed, the symptoms eventually were ameliorated and the intracranial nodules improved two months later. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:153-157)

Key Words: Tuberculosis, Paradoxical response, Intracranial tuberculoma

서 론

결핵은 대부분 표준적인 항결핵제 사용으로 잘 치료가 되지만 몇몇 환자들에게서는 치료를 시행하고 있는 도중에 새로운 병변이 발생하거나 기존의 병변이 악화되는 경우가 있다. 약제의 불규칙한 복용, 약제 내성 결핵균 혹은 비결핵 항산균 등으로 인한 치료 실패로 판단되는 환자들도 있지만 일시적인 역설적 반응(paradoxical response)으로 인한 경우도 있어 진단과 치료에 어려움을 겪게 된다. 이러한 역설적 반응은 결핵을 치료하는 환자의 약 25%에서 나타나는데 폐외 결핵에서 더 자주 관찰되고 특히 림프절, 중추 신경계 결핵에서 흔한 것으로 알려져 있다¹. 저자들은 속립성 폐결절과 두개강내 결절을 동시에 가지고 있던 환자에서 항결핵제 사용 중 폐결절은 좋아졌지만 두통과 함께 두개강내 결절의 수와 크기가 증가하여

이를 감별하고 치료하는 데 어려움이 있었던 경험을 하였기에 이와 관련된 문헌을 고찰하여 함께 보고 하는 바이다.

증 례

환 자: 25세 여자

주 소: 체중감소, 기침, 두통과 우측 감각이상

현병력: 환자는 2개월 전부터 식욕부진, 기침, 가래가 있어 왔고 두 달 동안 8 kg의 체중 감소가 생겼다. 내원 10일 전부터 오른쪽 머리에 쑤시는 듯한, 지속적인 두통이 생겼고 4일 전에는 오른쪽 팔, 다리 및 얼굴이 마취된 듯한 감각이상이 발생되었다.

과거력: 특이 사항 없음

가족력: 어머니가 과거에 폐결핵을 앓았었고 투약 후 완치된 가족력이 있었다.

이학적 소견: 환자의 전신 발육상태는 양호하였지만 상기 주소로 인해 매우 아파 보였으며 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 분당 78회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 37.2°C였다. 흉부 청진에서 이상은 발견되지 않았다. 신경과적 검사에서 운동능력에 이상은 없었지만 오른쪽 얼굴 및 팔, 다리에서 감각이상이 관찰되었다.

Address for correspondence: **Jae Cheol Lee, M.D.**

Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, 215-4, Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea

Phone: 82-2-970-1206, Fax: 82-2-970-2438

E-mail: jcleee@kcch.re.kr

Received: Jun, 14, 2007

Accepted: Feb, 1, 2008

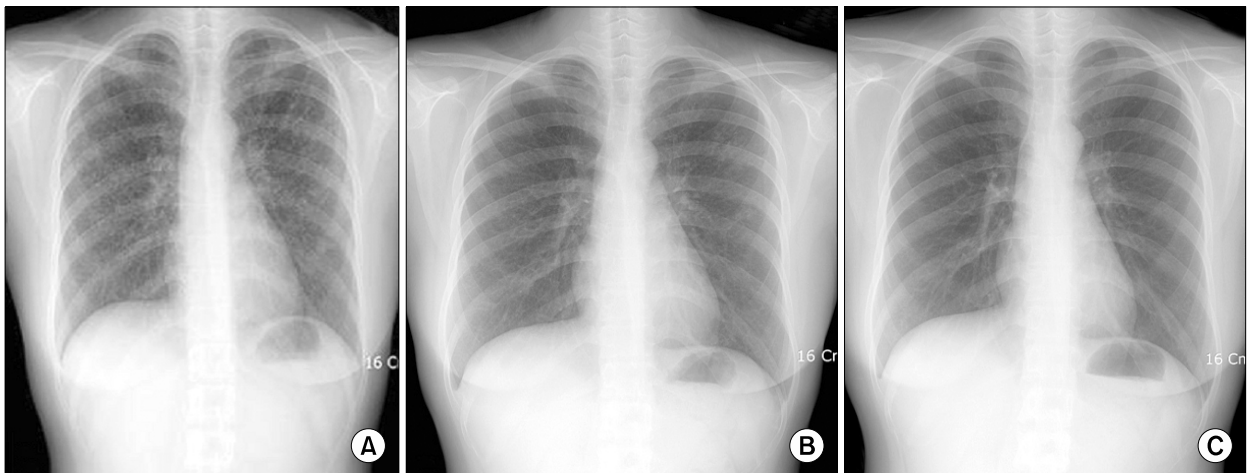


Figure 1. (A) Chest X-ray on admission day before antituberculous chemotherapy. Diffuse fine nodules of both lungs were found. (B) Disseminated fine nodules on whole lung fields improved after antituberculous chemotherapy for 1 month. (C) Chest X-ray 2 months after antituberculous chemotherapy. Previous detected fine nodules had completely resolved.

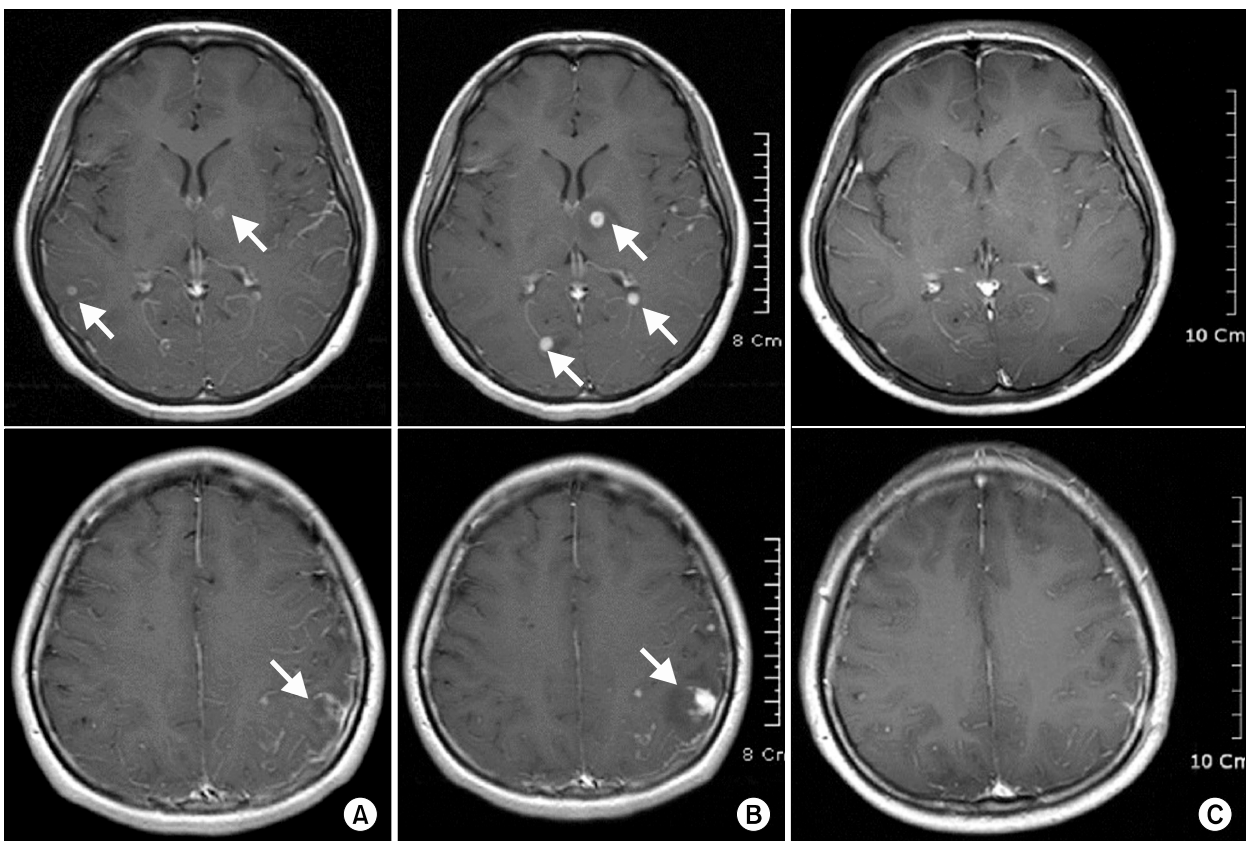


Figure 2. (A) T1-weighted axial view of brain MRI following gadolinium enhancement on admission day before antituberculous chemotherapy. Multiple small ring enhancing nodules in both cerebrum and brain-stem were found (arrows). (B) Brain MRI taken one month after antituberculous chemotherapy showed increased size and number of multiple nodules in both cerebrum and brain-stem, especially in left parietotemporal lobes and left thalamus with peritumoral edema (arrows). (C) Previously detected multiple nodules in both cerebrum and brain-stem had near completely resolved two months after antituberculous chemotherapy.

검사소견: 혈액 검사에서 특별한 이상은 없었다. 객담에서 결핵균은 발견되지 않았고 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus)에 대한 항체 검사 역시 음성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 소견상 작은 결절들이 미만성으로 전 폐야에 퍼져 있었다(Figure 1A). 뇌 자기공명촬영에서는 작은 고리 모양의 조영 증강을 보이는 다발성 결절들이 양측 대뇌, 소뇌, 뇌저 등에서 관찰되었다(Figure 2A).

치료 및 임상경과: 결핵균은 검출되지 않았지만 환자의 연령, 임상 및 방사선학적 소견을 종합할 때 결핵의 가능성이 높다고 판단되어 경험적 치료를 시작하였다. 항결핵제는 isoniazid 400 mg, ethambutol 1,200 mg, rifampin 600 mg, pyrazinamide 1,500 mg, streptomycin 800 mg을 사용하였고 부신피질호르몬으로 dexamethasone 10 mg을 추가하였다. Dexamethasone은 두통이 줄어들던 일주일 후부터 감량하기 시작하여 3주 후 중단하였다. 결핵약을 투약한 지 1주째부터 환자의 증상들이 호전되기 시작하였고 1달 후에 시행한 흉부 방사선 사진에서(Figure 1B) 속립성 폐 결절들이 많이 줄어든 소견을 보였다. 그러나 결핵약 투약 1달 뒤 뇌 자기공명 촬영에서는(Figure 2B) 두개강내 결절들의 수와 크기가 오히려 증가된 소견이 관찰되어 다른 질환의 가능성을 확인하기 위해 조직 검사(stereotactic biopsy)를 시행하였다. 뇌 병변 병리학 검사에서(Figure 3) 결핵에 합당한 만성 육아종성 염증의 소견을 보여 치료 약제를 변경하지 않고 약제의 용량만 isoniazid 600 mg, pyrazinamide 2,000 mg, streptomycin

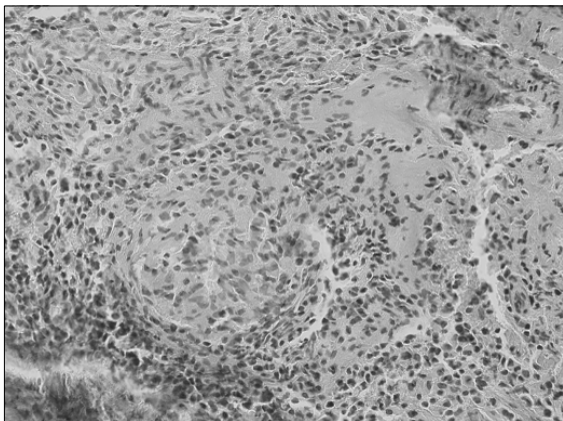


Figure 3. Stereotactic biopsy of brain revealed granulomas without central necrosis or giant cells (H&E stain, $\times 100$).

1,000 mg으로 올린 상태에서 경과를 관찰하기로 결정하였다. 결핵약 투약 2개월 뒤 흉부 방사선과 사진에서(Figure 1C) 폐의 속립성 결절은 완전히 사라진 상태였고 결핵약 투약 2개월 뒤 뇌 자기공명 촬영에서는(Figure 2C) 두개강내 결절들도 찾기 어려울 정도로 감소한 소견을 보여 주었다.

고 찰

역설적 반응에 대한 인식이 높아지고는 있지만 결핵치료 중 예상치 못한 경과를 보이는 경우 추가적인 검사가 필요하기도 하고 때로는 불필요하게 치료 약제를 변경하는 일도 생기게 된다. 특히 폐결핵을 가진 환자에서 치료 도중 폐 병변은 호전되나 두개강내 병변이 새로 생기거나 악화되는 경우에는 진단과 치료가 훨씬 더 어려워진다. 속립성 폐결핵과 동반된 두개강내 결핵종은 드물게 보고되고 있는데 국내 문헌 검색을 하였을 때 소아과 영역까지 포함을 해서 10예가 되지 않으며 그중 역설적 반응을 보인 증례는 1예가 있었다^{2,3}. 외국의 경우 2005년 까지 폐결핵과 병발한 두개강내 결핵종에서 역설적 반응을 보인 증례가 30예 정도 있었는데 그중 속립성 폐결핵이 동반되었던 경우는 10예가 되지 않았다⁴.

이러한 역설적 반응이 나타나는 기전은 아직은 불명확한데 현재 가장 설득력 있는 가설은 증강된 숙주 면역반응과 관련된 것이다. 억제되어 있던 면역이 결핵이 치료되면서 점차 회복되고 결핵균 세포벽이 분해되면서 유리된 항원에 대한 과민 반응이 생겨 새로운 병변이 나타나거나 기존의 병변이 더 악화되는 현상이 발생한다는 것이다⁵. 이러한 현상은 본 증례처럼 중추신경계 결핵에서 잘 나타나는데 이곳은 원래 면역학적으로 격리되어 있는 곳이며 주요한 항원 표현 세포인 소교세포(microglia)의 항원 표현 능력이 부족한 것으로 알려져 있다⁶. 한 연구에서는 열을 가하여 죽인 결핵균들을 뇌로 주입하였을 때 이들이 혈뇌장벽의 안쪽에 격리된 상태로 면역반응을 유도하지 않은 채 수개월간 유지될 수 있고 중추 신경계 밖의 면역 체계에 의해 인식된 이후에야 두개강내의 국소 병변들이 발생하는 것을 발견하였다⁷. 이 연구는 결핵 치료 중에 새로이 발생하거나 악화되는 두개강내 결핵종의 발생기전을 이해하는데 도움을 준다. 그러나 항결핵제 투여 후 폐 병변은 호전되었지만 두개강내 결핵종의 악화를 보이는 경우 그 원인을 위에 기술된 면역학적 기전만으로 해석하는 것은 문제가 있을 수 있다. 실제로 결핵균 중 하나 이상

의 균주가 동시에 폐와 폐의 장소에서 감염을 일으킨 사례가 보고되었기 때문이다⁸. 이들이 다른 균주임은 spoligotyping, double repeated elements polymerase chain reaction, IS6110 restriction fragment-length polymorphism 등을 통해 확인되었다. 또한 미생물학적 혹은 조직학적으로 확진되지 않은 환자에서는 뇌 자기공명촬영이나 단층촬영 등의 영상만으로 뇌의 낭미충증, 뇌농양, 뇌종양 등과 감별이 어려울 수 있기 때문에 조직 검사가 필요한 지적절한 판단을 내려야만 한다.

항결핵제로 치료하는 도중에 발생한 두개강내 결핵종은 1974년 Thrush와 Barwick에 의해 처음으로 알려졌다⁹, 이후에 50세 이상이 문헌에서 보고되었다^{5,8,10,11}. Afghani와 Lieberman은 자신들이 경험한 1예를 보고하면서 전에 발표된, 치료 도중 새로이 발생하거나 악화된 40예의 두개강내 결핵종을 분석하였다⁵. 환자들의 평균 연령은 25세였고(범위: 4개월~75세) 대부분의 환자에서 결핵성 뇌수막염(54~94%), 폐결핵(18~46%), 속립성 결핵(12~36%) 등에 대한 치료를 시행하고 있었다. 치료 시작부터 신경학적 증상이 나타날 때까지의 잠복기는 10일에서 27개월로 다양하였으며, 대부분의 경우 치료를 시작하고 3개월 이내에 결핵종이 나타나거나 악화되는 소견을 보였다. 가장 빈번히 나타나는 증후와 증상은 대뇌신경 이상, 의식의 변화, 반신마비와 간질발작, 그리고 두통의 순이었다. 대략 이 환자들의 25%에서 치료 후에도 신경학적 이상이 남았으며 진단이 늦어진 경우나, 고령, 뇌수종이 있었던 경우 더 흔하였다^{5,12}.

현재까지 항결핵제 치료 중 새로 발생하거나 악화되는 두개강내 결핵종에 대한 치료로 2차 약제로의 전환, 수술, 부신피질호르몬의 추가 등 다양한 방법들을 시도하여 왔다. 항결핵제가 도입되기 전에 두개강내 결핵종의 가능한 치료법은 수술이었으나 이는 높은 사망률을 보였고 많은 환자에서 수술 후 뇌수막염을 일으켰다¹³. 따라서 현재 수술은 조직검사의 필요가 있거나, 뇌압을 낮추어야 하는 경우, 증상이 있는 큰 결핵종의 경우 부피를 줄이기 위해 시행하고 있다.

부신피질호르몬은 부종을 동반한 뇌내 병변에서 상승된 뇌압을 치료하기 위해 일반적으로 사용되며 증상이 있는 두개강내 결핵종의 항결핵 치료 후에 남게 될 신경학적 이상의 위험을 감소시킬 수도 있다는 일련의 보고가 있어 왔다⁷. 역설적 반응이 있는 경우 부신피질호르몬은 최근 발생기전에 대한 면역학적 가설에 기초해 부가적으로 사용되고 있는데 이 경우 기본 항결핵제의 변화 없이 오직

부신피질호르몬의 추가만으로 호전이 있었던 경우가 다수 보고 되었다^{11,12}. 하지만 현재까지 두개강내 결핵종의 치료에서 부신피질호르몬의 역할에 대한 전향적, 무작위 대조군 연구는 없어 향후 이러한 연구가 필요하리라 생각된다.

일차 항결핵제 중 isoniazid와 pyrazinamide는 뇌척수액에서 혈중에서와 같은 농도에 도달할 수 있고 isoniazid의 경우 하루 10 mg/kg의 용량까지 증량하여 호전이 보일 때까지 사용할 수 있다. Rifampin의 경우 뇌척수액의 농도가 혈중의 10~20% 정도로 혈뇌장벽을 덜 침투하지만 뇌척수막의 염증이 있는 경우 뇌척수액의 농도가 증가되며, ethambutol의 경우 지주막하공간에서 혈중의 중간 정도의 농도에 도달할 수 있다¹⁴. 역설적 반응이 혈뇌장벽에서의 약제 투과도가 감소하면서 생기는 현상이라는 주장도 있지만^{2,15} 실제 뇌척수액에서의 약물 농도가 치료 농도 범위 내에 있다는 보고가 있어^{2,16} 투여량을 늘리는 것이 도움이 되는지는 확실치 않은 상태이다. 두개강내 결핵종의 약물 치료에 있어서 어떠한 약제가 가장 효과가 있는지에 대한 무작위 대조 연구는 아직 없지만 다제 내성균에 노출되지 않았다고 판단되면 일반적으로 isoniazid, ethambutol, rifampin, pyrazinamide의 4제 요법으로 치료를 시작하고 특별한 문제가 없을 경우, pyrazinamide는 2달 후 끊고 나머지 약을 치료 종료 시까지 사용하는 방법이 권고되고 있다¹⁴. 대부분의 저자들은 두개강내 결핵종의 경우 최소 12개월 이상 사용할 것과 치료도중 악화되었을 경우 그 이상 사용하는 것을 권장하고 있다^{5,11,12}.

요 약

항결핵제 치료 도중 병변이 악화되거나 새로 생기는 경우 일시적인 역설적 반응과 치료 실패를 감별하는 것이 중요하다. 역설적인 반응은 폐외 결핵, 특히 림프절과 중추신경계 결핵에서 잘 나타나는데 기존의 약제를 그대로 사용하더라도 일반적으로 잘 치유가 된다. 저자들은 속립성 폐결절이 항결핵제 투여 후 호전되고 있었으나 두개강내 결절은 오히려 악화된 소견을 보였지만 치료 약제를 변경하지 않았음에도 결국 치유된 역설적 반응을 경험하였기에 이를 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. Minn Y. 10 cases of paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *Tuberc Respir Dis* 2001;51:260-4.
 3. Kang HD, Jun CS, Lee KY, Han JH, Lee HS, Choi J, et al. Miliary tuberculosis and multiple intracranial tuberculoma. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2001;44:443-50.
 4. Jain SK, Kwon P, Moss WJ. Management and outcomes of intracranial tuberculomas developing during anti-tuberculous therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:443-50.
 5. Afghani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;19:1092-9.
 6. Ford AL, Foulcher E, Lemckert FA, Sedgwick JD. Microglia induce CD4 T lymphocyte final effector function and death. *J Exp Med* 1996;184:1737-45.
 7. Matyszak MK, Perry VH. Bacillus Calmette-Guerin sequestered in the brain parenchyma escapes immune recognition. *J Neuroimmunol* 1998;82:73-80.
 8. Garcia de Viedma D, Marin M, Ruiz Serrano MJ, Alcalá L, Bouza E. Polyclonal and compartmentalized infection by *Mycobacterium tuberculosis* in patients with both respiratory and extrapulmonary involvement. *J Infect Dis* 2003;187:695-9.
 9. Thrush DC, Barwick DD. Three patients with intracranial tuberculomas with unusual features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:566-9.
 10. Bouchama A, al-Kawi MZ, Kanaan I, Coates R, Jallu A, Rahm B, et al. Brain biopsy in tuberculoma: the risks and benefits. *Neurosurgery* 1991;28:405-9.
 11. Chambers ST, Hendrickse WA, Record C, Rudge P, Smith H. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *Lancet* 1984;2:181-4.
 12. Teoh R, Humphries MJ, O'Mahony G. Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: a report of 10 patients and review of the literature. *Q J Med* 1987;63:449-60.
 13. Arseni C. Two hundred and one cases of intracranial tuberculoma treated surgically. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1958;21:308-11.
 14. 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;167:603-62.
 15. Lees AJ, MacLeod AF, Marshall J. Cerebral tuberculoma developing during treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1980;1:1208-11.
 16. Hejazi N, Hassler W. Multiple intracranial tuberculomas with atypical response to tuberculostatic chemotherapy. *Infection* 1997;25:233-9.