

## 결핵성 흉막염 치료 중 발생한 역설적 반응

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 울산대학교 의과대학 소아과학교실\*

정명기 · 이해진 · 김미진 · 김영호 · 양 승 · 황일태 · 김병주\* · 홍수종\* · 이해란

**=Abstract=**

### **Paradoxical Response to Chemotherapy in Tuberculous Pleural Effusion**

Myung Ki Jung, M.D., Hye Jeon Lee, M.D., Me Jin Kim, M.D., Young Ho Kim, M.D.  
Seung Yang M.D., Il Tae Whang, M.D., Byoung Ju Kim, M.D.\*  
Soo Jong Hong, M.D.\* and Hae Ran Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea*

*Department of Pediatrics\*, College of Medicine, Ulsan University, Seoul, Korea*

It is defined as the paradoxical response when the clinical or radiologic worsening of old lesions or the development of new lesion occur in spite of appropriate antituberculous therapy. The paradoxical response can occur as an intracranial tuberculoma, pleurisy, pericarditis and contralateral new parenchymal lesions. However, poor compliance with therapy, drug resistance, non-tuberculous mycobacterium, or another underlying condition as lung cancer should be ruled out before concluding that the treatment is the cause of the exacerbation. The case reports of paradoxical response have been mainly reported in adults, but extremely rare in children. We report a case of paradoxical response in which a new parenchymal lung lesion developed during antituberculous therapy in a 14-year-old female patient with tuberculous pleurisy. She experienced clinical improvement with steroid therapy in addition to antituberculous therapy. [*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2009;19:71-77*]

**Key Words :** Tuberculosis, Pleural effusion, Chemotherapy

### 서 론

결핵치료를 하는 중에 항결핵제에 대한 역설적 반응(paradoxical response)이 발생할 수 있는데, 이것은 항결핵제 치료 동안에 임상적 호전을 보이던 환자에서 이전에 존재하던 결핵병변의 임상적 혹은 방사선학적 악화 또는 새로운 병변의 발생을 의미한다.<sup>1-3)</sup> 그러나 역설적 반응이라고 결

론내리기 전에 치료에 대한 비순응, 약제 내성 결핵, 비결핵 마이코박테리움증 등에 의한 치료실패, 폐암 등의 다른 기저질환이 반드시 감별되어야 한다. 역설적 반응이 일어난 환자들은 특별한 증상을 호소하지 않는 경우가 가장 많지만, 만약 폐기능이 심하게 저하된 환자에서는 급성 호흡부전으로 사망에 이를 수도 있다. 역설적 반응은 임파선 결핵으로 나타나는 경우가 가장 많고, 두개강내 결핵증, 악화된 폐 병변, 급성 호흡곤란 증후군등으로 나타난다. 이전에 존재하지 않았던 흉막염, 심막염이 보이는 경우도 있다. 우리나라에서는 후천성 면역결핍 바이러스(human immu-

접수 : 2008년 8월 11일, 승인 : 2008년 12월 18일  
책임저자 : 이해란, 서울시 강동구 길1동 445번지  
한림의대 강동성심병원 소아청소년과  
Tel : 02)2224-2251 Fax : 02)482-8334  
E-mail : drhan@hallym.or.kr

nodeficiency virus, HIV)로 인한 면역결핍 환자에 동반된 결핵에 대한 보고가 드물지만, 외국에서는 HIV로 인한 면역결핍환자에서 결핵이 있을 경우에 역설적 반응을 관찰할 수 있다는 보고가 있다.<sup>4-7)</sup>

역설적 반응은 주로 성인환자에서 보고되고 있고, 소아환자에서의 보고는 극히 드물다. 이에 저자들은 결핵성 흉막염을 항결핵제로 치료하던 중에 일시적으로 폐병변의 악화를 보인 14세 여자환자에서, 항결핵제 치료에 대한 역설적 반응으로 진단하고 스테로이드 치료로 증상의 호전을 보였기에 관련 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자 :** 김○○, 여자, 14세

**주 소 :** 간헐적 호흡곤란, 흉통

**현병력 :** 평소 건강하게 지내오던 환아는 내원 2주 전부터 간헐적 호흡곤란과 흉통을 호소하며 본원 외래 경유하여 입원하였다.

**가족력 :** 환아의 삼촌이 폐결핵이 있어 치료한 병력이 있으나 발병시기는 불확실하였고 환아와 동거하지 않고 특별히 접촉한 적이 없었다.

**과거력 :** 환아는 특별한 질환을 앓은 적은 없었고, 예방접종은 BCG를 포함하여 정상적으로 시행하였다.

**진찰 소견 :** 신체계측에서 신장 161.1 cm (50-75 percentile), 체중 50.9 kg (50-75 percentile) 이었고 신체활력징후는 혈압 110/60 mmHg, 맥박 82회/분, 호흡 20회/분은 정상범위였으나 체온이 38.3℃로 정상보다 높았다. 진찰소견에서 급성병색 소견을 보이고 두경부에서 공막은 깨끗하였고 결막은 창백하지 않았으며 인후발적 소견 및 경부 임파선 종대는 관찰되지 않았다. 흉부진찰에서 대칭적 팽창을 보였고 흉부함몰은 없었으나 오른쪽 폐야의 호흡음이 다소 감소하였고 나옴 및 천명은 들리지 않았다. 심박동은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드러웠고 장음은 정상적으로 들렸으며 간비종대 및 만저지는 종물은 없었다. BCG 반흔은 관찰되지 않았고, 기타 사지 및 피부에 특이 소견은 관찰되지 않았다.

**방사선 소견 :** 단순 흉부 X선 검사에서는 우측 폐하부 음영증가와 늑골 횡격막 각 소실이 보였다.(Fig. 1A, 1B)

**검사 소견 :** 입원시 말초혈액검사에서 백혈구 12,300/mm<sup>3</sup>, ESR 48 mm/hr, CRP 42 mg/dL, 마이코플라즈마 특이 IgG 항체가 1:160 이었다. 객담 결핵 검사는 AFB 염색과 결핵균 배양검사 모두 음성 소견을 보였다. 흉수검사소견은 pH 7.475, 백혈구 3,520/mm<sup>3</sup> (림프구 90%), 적혈구 7,840/mm<sup>3</sup>, 단백질 4.6 g/dL, LDH 733 IU/L,

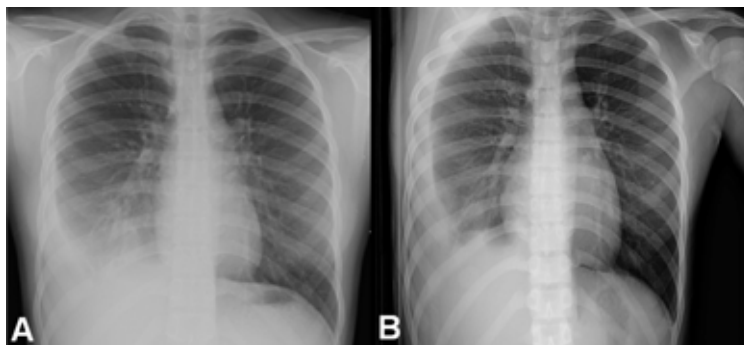


Fig. 1. Chest PA (A) and chest right decubitus (B) on the admission day show pleural effusion with pneumonic consolidation on the right lower lung field.

ADA 59.2 U/L, 혈당 75 mg/dL이었고, 흉수에서 시행한 그람 염색과 세균배양검사는 음성이었으며 결핵균에 대한 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction)은 양성이었다. 투베르쿨린검사에서는 48시간 후의 경결의 크기가 21 mm로 양성이었다.

**치료 및 경과:** 입원 첫날 흉관 삽입하여 흉수 배액술 시행하였고 결핵성 흉막염과 이로 인한 흉막 유출 진단 하에 Isoniazid 300 mg, Rifampin 600 mg, Pyrazinamide 1,500 mg의 3제 요법과 함께 경구 prednisolone을 10일간 1 mg/kg/day의 용량으로 병합 투여하였고 환아 상태와 방사선학적 검사가 호전을 보여 입원 10일째 퇴원하고, 지속적인 항결핵제 치료하면서 외래에서 경과 관찰하기로 하였다.(Fig. 2) 흉수에서 시행한 결핵배양검사의 8주 후의 최종결과는 음성이었다. 주기적인 외래 경과관찰을 하던 중, 치료 50일째에 시행한 추적 흉부방사선 촬영에서 우측 폐중엽에 기존에 보이지 않던 직경 1.5 cm 정도의 동그란 음영이 관찰되었다.(Fig. 3) 그러나 임상증상이 전혀 없어, 사용중이던 항결핵제 삼제요법 치료 지속하면서 경과 관찰하기로 하였고, 1개월 후 촬영한 사진에서 동그란 음영이 두 개로 증가한 소견을 보여 흉부 컴퓨터 전산화 단층 촬영(CT)을 시행하였다.(Fig. 4A, 4B) 흉부 CT검사에서 단순 흉부 방사



Fig. 2. Chest PA on the 8th day after admission shows marked disappearance of the pleural effusion with pneumonic consolidation on the right lower lung field.



Fig. 3. Chest PA on the 50th day after the initiation of anti-tuberculosis therapy shows a new round lesion (arrow) (diameter 2.4 cm) on the right middle lung field.

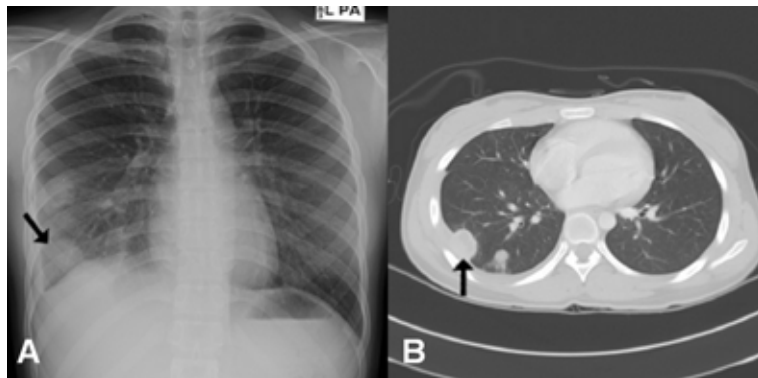
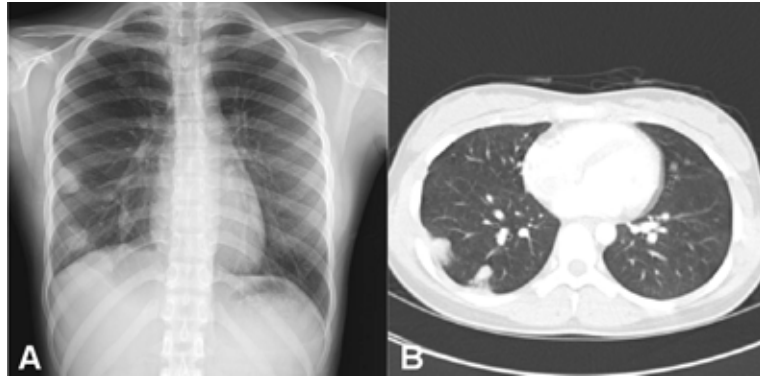


Fig. 4. Chest PA (A) and chest CT(B) on the 78th day after the initiation of anti-tuberculosis therapy show a new round lesion (arrow) (diameter 2.6 cm) on the right lower lung field.



**Fig. 5.** There is no new lesion and the size of pre-existing round lesions is decreased on chest PA (A) and chest CT (B) of 14th day after initiation of anti-tuberculosis therapy.

선 사진에서 보이던 중엽과 하엽의 병변이외에 상엽에서의 병변도 관찰되었다. 환자의 약물 비순응, 약제내성 결핵 또는 악성 종양 등에 대한 감별진단이 필요하였고, 환자와 환자의 어머니를 통한 문진에서 항결핵제를 성실히 복용하였으므로 약물 비순응은 배제하였고, 객담 결핵 검사에서 AFB 염색과 결핵균 배양검사는 음성이었고, 경피침 흡인 생검술, 기관지 폐포 세척술을 시행하여 배양검사를 시행하였으나 결핵균을 배양하지 못하였으며, 환자의 병력상 기침이나 발열같은 증상 악화 소견이 없었고, 혈액학적 검사에서도 백혈구  $6,600/\text{mm}^3$ , CRP 3.4 mg/dL로 특이 소견 없어 약제내성 결핵을 배제하였으며, 상기 검사에서 악성세포가 발견되지 않아 악성 종양도 배제하였다. 결론적으로 다른 질환들을 배제하고 결핵치료 중 발생한 역설적 반응으로 최종 진단하였다. 항결핵제 삼제 요법을 총 3개월간 시행한 후, Pyrazinamide는 사용 중단하고 Isoniazid 300 mg + Rifampin 600 mg의 이제 요법과 함께 prednisolone 1 mg/kg/day의 용량으로 2주간 투여한 후 4주동안 prednisolone을 점차적으로 감량(0.5 mg/kg/day 2주, 0.25 mg/kg/day 1주, 0.125 mg/kg/day 1주)하여 시작 6주 후에 사용 중단하였다. 스테로이드 투여 후 촬영한 흉수 방사선 사진과 흉부 CT검사에서는 이전보다 병변부위가 감소된 소견을 보였다.(Fig.



**Fig. 6.** The round lesions on the right lung field on chest PA of the 236th day after the initiation of anti-tuberculosis therapy are slightly decreased when compared to those on the previous chest radiographys.

5A, 5B) 지속적으로 항결핵제 투여하면서 외래에서 경과 관찰하였고, 최종적으로 3개월간의 항결핵제 삼제 요법(Isoniazid 300 mg + Rifampin 600 mg + Pyrazinamide 1,500 mg)과 그 후 6개월간의 이제 요법(Isoniazid 300 mg + Rifampin 600mg)기간을 합하여 총 투여 기간 9개월 후에 특별한 증상이 없는 상태에서 흉부 CT검사를 시행하였다. CT소견에서는 이전과 비교하여 음영이 거의 사라진 소견을 보였다.(Fig. 6, 7) 이에 상기 환자에 대



**Fig. 7.** Chest CT on the 268th day after the initiation of anti-tuberculosis therapy shows that pre-existing round lesions are decreased.

해 항결핵제 사용을 중단하고 외래에서 경과 관찰하기로 하였다.

## 고 찰

역설적 반응은 빈도로 보아 아주 희귀한 현상은 아니다. 논문에 따라 차이가 있으나 항결핵제 치료를 받은 환자들의 6-30%에서 역설적 반응이 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>3,8)</sup> 외국에서는 결핵성 흉막염의 경우 16%, 결핵성 림프절염인 경우 30%에서 역설적 반응이 생긴다고 보고되었다.<sup>8)</sup> 국내에서는 결핵 환자에서 14.1%, 부위별로 볼때 폐결핵은 13.5%, 흉막 결핵은 17.5%에서 역설적 반응이 생긴다고 보고된 바 있다.<sup>9)</sup> 역설적 반응이 생기는 병소는 중추신경계가 49%로 가장 많았고, 호흡기(36%), 피부와 연조직(6%), 림프선(4%) 순으로 알려져 있다.<sup>4)</sup>

역설적 반응의 발생시기는 보고에 따라 차이가 있는데, 주로 항결핵제 투여 시작 후 3주에서 12주 사이에 발생하고, 경우에 따라서는 18개월까지도 발생한다고 알려져있다.<sup>6, 8-10)</sup> 국내에서는 대부분(68.5%)에서 항결핵제 투여 1개월(폐결핵: 평균 35일, 흉수 결핵: 평균 25일)후에 발생하는 것

으로 보고되었다.<sup>9)</sup> 본 증례에서는 치료시작 후 약 8주째에 역설적 반응이 관찰되었다.

효과적인 항결핵제 치료 중 결핵 병변에서 역설적 반응이 일어나는 기전은 아직 불명확하다. 한가지 가설은, 결핵으로 인하여 면역이 억제되어 있다가 결핵 치료를 하면서 결핵균 세포벽의 분해로 유리되는 과다한 항원에 대해 세포 매개성 면역이 항진되어 일어나는, 국소 조직에서의 면역반동(immunological rebound)이라는 설이다.<sup>5-8)</sup>

<sup>10)</sup> 일반적으로 병원균에 감염되면 체내의 림프구에서 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )의 생산, 분비가 항진되고 이는 다시 림프구, 대식세포 등을 활성화시켜 체내에서 병원균을 제거하게 된다. 그런데 결핵균에 감염되면 감염 부위의 랑그한스거대세포(Langhan's giant cell), 유상피세포(epithelioid cell) 그리고 말초혈액 내 단핵구에서 TGF- $\beta$ 가 분비된다.<sup>11)</sup> TGF- $\beta$ 는 T-세포 반응과 대식세포의 작용을 억제하는 등의 정상적인 면역 기능을 억제하는 역할을 하는 사이토카인이다. 따라서 결핵균에 감염되면 TGF- $\beta$  분비 증가로 인하여, 체내의 결핵균을 제거하기 위한 일련의 면역반응이 억제되며<sup>12)</sup> 한 연구에 의하면 결핵균에 감염된 단핵구에서 TGF- $\beta$ 는 결핵균의 증식을 조장한다는 보고도 있다.<sup>13)</sup> 그런데 항결핵제 치료를 시작하면, 결핵균이 사멸됨에 따라 체내에서 TGF- $\beta$  분비가 감소하게 되고 정상적인 면역기능이 회복되게 된다.<sup>14)</sup> 이 때, 면역기능이 회복된 상태에서 항결핵제 치료로 사멸된 결핵균의 여러 구성 성분들이 과다하게 배출되면 이에 대한 면역반응이 과도하게 항진되고 염증성 사이토카인이 과도하게 발현되어 증상의 일시적 악화가 나타난다.<sup>15)</sup> 현재 역설적 반응에 대해 널리 인정된 치료지침은 없으나 이와 같이 면역학적 기전이 관여한다는 가설에 의거하여, 스테로이드를 투여하여 효과를 보는 경우가 있다. 본 증례에서도 6주간의 스테로이드 사용으로 임상적 호전을 보였다. 항결핵 화학요법의 효과의 차이, 결핵균 항원의 양, 감염

의 위치, 균의 치명성, 면역 반응의 차이로 인하여 역설적 반응이 일부 환자에서만 일어난다는 보고도 있다.<sup>16)</sup>

결핵 치료 중 역설적 반응으로서 흉수가 생긴 환자들의 흉수를 분석한 연구에서는 그 중 일부에서 루푸스 홍막염에서 보이는 소견, 즉 혈청 내 항핵항체(ANA)의 증가, CH50 감소를 확인하였다.<sup>10)</sup> 결핵치료제인 이소니아지드(INH)는 루푸스를 유발할 수 있는 약제로 알려져 있다.<sup>17)</sup> 따라서 역설적 반응의 발생 원인으로서 이소니아지드가 관련되어 있을 가능성도 제시되었다.<sup>10)</sup>

초기 폐병변이 심할수록 또는 혈액의 백혈구 수치와 흉수내 LDH 농도가 높은 경우에 역설적 반응이 잘 생긴다는 보고가 있으나 현재까지 널리 인정되는 역설적 반응의 예측인자는 없다.<sup>9, 18)</sup>

역설적 반응은 HIV와 관련된 면역 억제 상태와 결핵이 동반된 환자에서 잘 나타난다. 결핵성 유행 농양이 있는 환자에서 나타난 역설적 반응 2례의 보고에서 역설적 반응이 나타난 환자들 중 많은 경우에서 항HIV바이러스 관련 항레트로바이러스 병합요법치료(HIV associated antiretroviral therapy, HAART)의 시작과 관련한 경우가 많았고, 역설적 반응이 결핵 치료 후 뿐만 아니라 HIV에 감염된 결핵 환자들에서 HAART를 할 때 좀 더 흔히 일어난다는 보고도 있다.<sup>4, 5)</sup>

결론적으로 결핵 환자들에서 일시적 악화가 나타났을 때, 역설적 반응의 가능성을 생각하는 것이 매우 중요하다. 하지만, 다른 기저 질환의 존재가 제외되어야 하고 환자의 약물에 대한 비순응, 약제 내성, 약성종양 등을 감별진단하기 위해 환자의 약물 복용력 확인, 임상 소견, 신체 검사, 혈액학적 소견이 필요하고, 결핵 객담 검사, 경피침 흡인 생검술, 기관지 폐포 세척술 등의 검사들을 시행하여 악성 세포의 확인, 배양 검사에서 결핵 균의 동정과 필요시 균감수성검사를 시행하여 결과를 확인하여야 한다. 이 검사들에서 음성이 나온다면 위 질병들을 배제할 수 있고, 그 후 역설적 반응으로 결론 내려지면, 그것은 치료 실패를

의미하는 것이 아니므로 환자의 치료계획이 바뀌어서는 안되고 다른 약이 첨가될 필요도 없다. 단, 스테로이드 치료는 이득이 있을 수 있다.

본 증례에서 인용한 참고 문헌들은 거의 성인 환자에서의 자료들로서, 결핵과 그 치료과정에서의 역설적 반응이 소아 환자에서 흔하지 않아 증례보고도 많지 않았으나, 이번 증례처럼 결핵의 치료과정에서 충분히 나타날 가능성이 있으므로 결핵의 치료과정에서 기존 병변의 악화나 새로운 병변이 나타났을 때, 약물에 대한 비순응, 약제 내성, 폐암 등과 더불어 역설적 반응의 가능성에도 좀 더 관심을 가져야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

적절한 항결핵제로 치료하여 호전을 보이던 결핵 환자에서 치료 도중, 이전에 존재하던 결핵병변이 악화되거나 또는 새로운 병변이 발생하는 경우가 있는데 이를 항결핵제에 대한 ‘역설적 반응’이라 한다. 14세 여자 환자의 결핵성 홍막염 치료 중 역설적 반응이 발생하여 6주간의 스테로이드 투여와 지속적인 항결핵제 투여로 호전을 보였기에 관련문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Rodriguez-Bano JR, Muniain MA, Aznar J, Perez-Cano R, Corral JL. Systemic paradoxical response to antituberculous drugs: resolution with corticosteroid therapy. Clin Infect Dis 1997;24:517-9.
- 2) Smith H. Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. J Infect 1987; 15:1-3.
- 3) 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.
- 4) Orlovic D, Smego RA Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. Int

- J Tuberc Lung Dis 2001;5:370-5.
- 5) 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.
  - 6) Ramdas K, Minamoto GY. Paradoxical presentation of intracranial tuberculomas after chemotherapy in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:793-4.
  - 7) Hill AR, Mateo F, Hudak A. Transient exacerbation of tuberculous lymphadenitis during chemotherapy in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:774-6.
  - 8) Al-Majed SA. Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996;90:211-4.
  - 9) 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.
  - 10) Hiraoka K, Nagata N, Kawajiri T, Suzuki K, Kurokawa S, Kido M, et al. Paradoxical pleural responses to antituberculous chemotherapy and isoniazid-induced lupus. *Respiration* 1998;65:152-5.
  - 11) Toossi Z, Gogate P, Shiratsuchi H, Young T, Ellner JJ. Enhanced production of TGF- $\beta$  by blood monocytes from patients with active tuberculosis and presence of TGF- $\beta$  in granulomatous lung lesions. *J Immunol* 1995; 154:465-73.
  - 12) 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.
  - 13) Hirsch CS, Yoneda T, Averill L, Ellner JJ, Toossi Z. Enhancement of intracellular growth of *Mycobacterium tuberculosis* in human monocytes by transforming growth factor- $\beta$  1. *J Infect Dis* 1994;170:1229-37.
  - 14) Hirsch CS, Hussain R, Toossi Z, Dawood G, Shahid F, Ellner JJ. Cross-modulation by transforming growth factor  $\beta$  in human tuberculosis: suppression of antigen-driven blastogenesis and interferon gamma production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3193-8.
  - 15) Marshall BG, Chambers MA. Central nervous system tuberculosis: the paradox of the host immune responses. *J Infect* 1998;36:3-4.
  - 16) Turan K, Hilal A, Tuncer S, zhan K, Tlay Y, zlem Y. Paradoxical response to antituberculous therapy. *Turk Respir J* 2003;4:17-20.
  - 17) Light RW. Pleural disease due to collagen vascular diseases In: Light RW, editors. *Pleural Diseases*. 3rd ed. Baltimore:Williams & Wilkins, 1995:208-18.
  - 18) Onwubalili JK, Scott GM, Smith H. Acute respiratory distress related to chemotherapy of advanced pulmonary tuberculosis: a study of two cases and review of the literature. *Q J Med* 1986;59:599-610.