

급성 간염으로 내원하여 진단된 파종결핵 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²에이즈연구소

최희경¹ · 구남수¹ · 이해원¹ · 정수진¹
최준용^{1,2} · 송영구^{1,2} · 김준명^{1,2}

A case of tuberculosis hepatitis diagnosed in a patient presenting with acute hepatitis

Heekyoung Choi, M.D.¹, Nam Su Ku, M.D.¹, Hye Won Lee, M.D.¹, Su Jin Jeong, M.D.¹,
Jun Yong Choi, M.D.^{1,2}, Young Goo Song, M.D.^{1,2} and June Myung Kim, M.D.^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²AIDS Research Institute,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Involvement of the liver is very common in military tuberculosis, but despite this fact, jaundice and hepatocellular dysfunction very rarely occur in this disease. Here, we report the case of a 59-year-old male patient who presented with acute hepatitis. After being admitted for fever and right upper quadrant pain for a 3-day period, military tuberculosis was diagnosed and treated with anti-tuberculosis medication. Despite treatment, which was based on laboratory results and radiologic findings suggestive of acute hepatitis, fever persisted, jaundice developed, and hepatic enzyme levels increased. Percutaneous liver biopsy was performed to assist in the differential diagnosis of acute hepatitis and findings from the biopsy specimen revealed typical hepatic tuberculosis. Antituberculosis treatment was initiated, and the fever gradually subsided and hepatic enzyme levels decreased. (Korean J Med 76:627-631, 2009)

Key Words: Tuberculosis; Hepatitis

서 론

급성 간염의 원인으로 바이러스 간염과 알코올 간염이 대부분을 차지한다¹⁾. 그 외 급성 간염의 원인으로는 자가면역 간염, 간독성 약물에 의한 간염, 사르코이드증(sarcoidosis)이나 결핵에 의한 육아종간염(granulomatous hepatitis) 등이 있다¹⁾. 파종결핵에서 간침범은 매우 흔하게 나타나는 임상양

상이나, 황달과 간기능 저하 등 급성간염의 형태로 나타나는 경우는 드문 것으로 알려져 있다²⁻⁴⁾. 또한 진단을 위해 간조직 검사와 같은 침습적인 검사를 필요로 하기 때문에 초기에 간과되기 쉽고 조기진단 및 그 치료에 있어서 어려움이 있다⁵⁾. 저자들은 급성간염으로 내원한 환자에서 파종결핵을 진단하고 결핵치료를 통해 간염을 치료한 1예를 경험하였기에 보고한다.

• Received: 2007. 1. 31

• Accepted: 2008. 7. 4

• Correspondence to Jun Yong Choi, M.D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail: seran@yuhs.ac

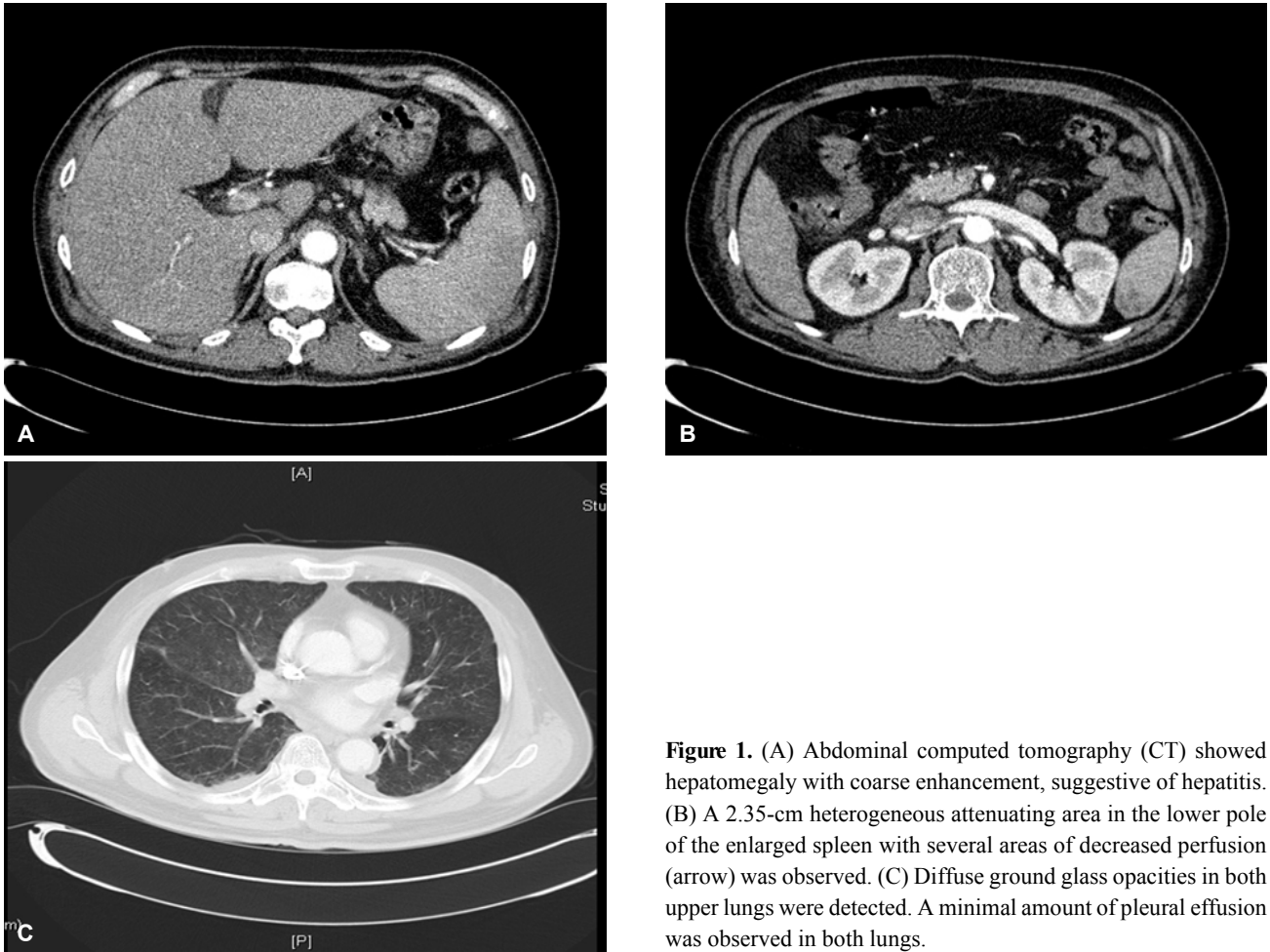


Figure 1. (A) Abdominal computed tomography (CT) showed hepatomegaly with coarse enhancement, suggestive of hepatitis. (B) A 2.35-cm heterogeneous attenuating area in the lower pole of the enlarged spleen with several areas of decreased perfusion (arrow) was observed. (C) Diffuse ground glass opacities in both upper lungs were detected. A minimal amount of pleural effusion was observed in both lungs.

증 례

환 자: 59세, 남자

주 소: 내원 3일 전부터 시작된 발열과 상복부 통증

과거력: 10년 전 고혈압, 뇌경색을 진단받고 경구약제를 복용 중이며 1년 전부터는 통풍으로 경구약제를 복용 중이었다. 결핵, 당뇨, 간염의 과거력은 없었으며 음주 및 흡연은 하지 않았으며 그 외 약물 복용력은 없었다.

가족력: 특이한 가족력은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 생체징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 119회/분, 호흡수 18회/분, 체온은 38.0°C였다. 신체 검사에서 결막은 창백하지 않았고, 공막에 황달은 관찰되지 않았으며 두경부에 림프절은 만져지지 않았다. 흉부청진에서 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부진찰에서 상복부에

압통이 있었으며 간은 1횡지 촉지되었고, 비장은 촉지되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 2,140/mm³ (중성구 79.3%, 림프구 13.7% 단핵구 2.7% 호산구 0.3% 호염기구 0.5%), 혈색소 13.7 mg/dL, 혈소판 124,000/mm³이었고, 적혈구 침강속도는 13 mm/hr이었다. 혈청생화학 검사상 calcium 8.6 mg/dL, phosphate 1.6 mg/dL, BUN 34.5 mg/dL, Cr 1.8 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST) 552 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 423 IU/L, 총 단백 7.3 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 총 빌리루빈 1.4 mg/dL, alkaline phosphamide (ALP) 180 IU/L, gamma GT 336 IU/L, ammonia 72 ug/dL이었다. 전해질 검사에서는 Na 129 mmol/L, K 3.8 mmol/L, Cl 91 mmol/L, total CO₂ 22 mmol/L이었다. HBs Ag 음성, anti-HBc 음성, anti-HBs 양성하였고, anti-HCV 음성, anti-HAV IgM 음성이었다.

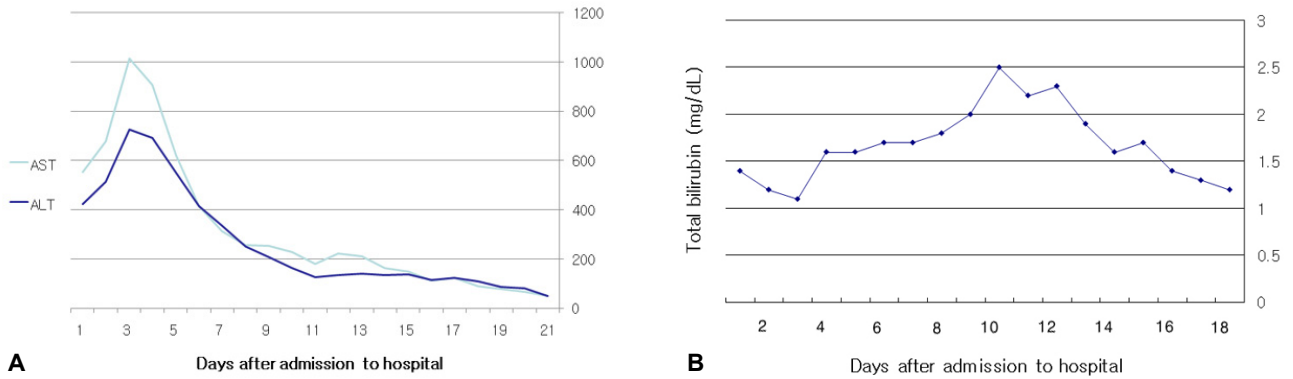


Figure 2. (A) Liver function tests indicating aspartate transaminase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels from admission to discharge. (B) Liver function tests showing total bilirubin levels from admission to discharge.

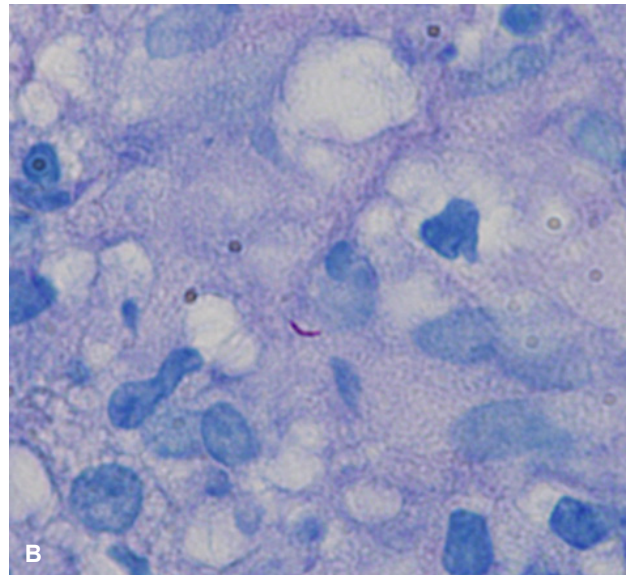
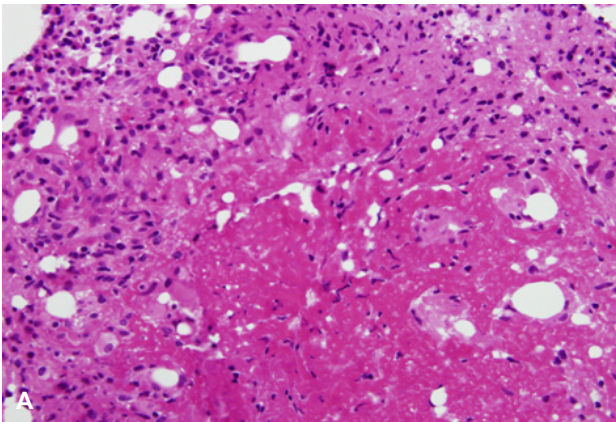


Figure 3. (A) Histopathological analysis of a liver biopsy revealed chronic granulomatous inflammation with caseous necrosis (H&E, ×400). (B) Ziehl-Neelsen stain showed acid-fast bacilli (Ziehl-Neelsen stain, ×1,000).

항핵항체(antinuclear antibody) 음성, anti-smooth muscle antibody 음성, C-reactive protein 8.1 mg/dL이었다. 항 HIV 항체 검사는 음성이었다.

방사선 소견: 내원 당시 시행한 흉부 X-선에서 폐실질은 깨끗하였다. 복부전산화단층촬영에서는 거친 조영증강의 간비대 소견을 보였고, 비장의 하각에 경계가 불분명한 저음영 병변이 관찰되었으나, 복부 림프절과 대장에는 특이소견이 발견되지 않았다. 양측 폐상부에 간유리혼탁과 폐하부에 소량의 흉수가 관찰되어 간질성 폐부종을 시사하는 소견을 보였다(그림 1).

임상경과 및 치료: 환자는 상복부통증과 압통이 있었으며

AST, ALT가 상승되어 있었고, 전산화단층촬영에서 거친 조영증강의 간비대 소견을 보여 급성 간염 의심하고 치료를 시작하였으나 내원 2일째부터 지속적인 호흡곤란이 발생하였고, 고열이 지속되어 중환자실로 옮겨졌다. 중환자실에서 시행한 단순흉부촬영상에서 폐전반에 간유리양상(ground glass appearance) 소견이 관찰되어 비정형폐렴이나 바이러스 폐렴을 의심하고 levofloxacin 500 mg/day, doxycycline 200 mg/day로 사용하였고, 급성 간염에 의한 급성 폐손상도 의심하여 마스크 통해 산소를 흡입하면서 경과관찰하였다. 이후 단순흉부촬영상에서 폐병변은 호전되었으나 발열이 지속되었으며 내원 4일째부터 황달이 생기고 간수치가 지속적으로

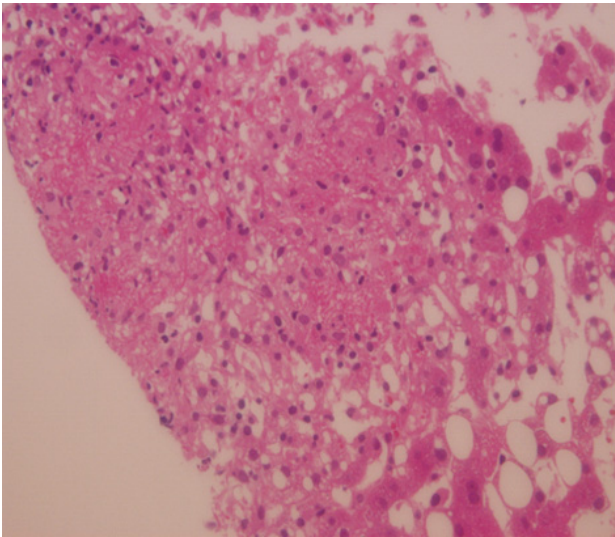


Figure 4. Bone marrow biopsy revealed a normal M/E ratio, full maturation of erythroid and myeloid series, and an adequate number of megakaryocytes with scattered tiny granulomas with central caseous necrosis (H&E, ×400).

높게 유지되었다(그림 2). 급성 간염의 원인 감별을 위해 간 조직생검을 시행한 결과, 간실질 내에서 건락육아종 형성이 관찰되었으며 Ziehl-Neelsen 염색에서 항산균 양성으로 나타나 결핵성 간염을 진단하였다(그림 3). 항결핵제제로 매일 isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg, ethambutol 1,200 mg, pyrazinamide 1,500 mg를 투여하였으나 요산수치가 상승하여 pyrazinamide는 중지하고 streptomycin 1.0 g을 추가하였다. 이후 발열은 점차 호전 소견 보이고 간수치 및 황달도 감소하였으나 일반혈액 검사상 범혈구감소증이 지속되어 골수결핵 의심을 의심하고 골수생검을 시행하였다. 골수생검에서는 골수전반에 산재된 건락육아종이 관찰되어 골수결핵으로 진단하였다(그림 4). 범혈구감소증은 골수결핵에 의한 것으로 판단되어 항결핵제제 유지하면서 입원 치료하였으며 현재 환자는 퇴원하여 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

파종결핵(disseminated tuberculosis)은 서로 인접하지 않은 두 개 이상의 장기에 결핵이 발생하거나 결핵균 혈증(bacteremia)이 있는 경우를 말한다⁶⁾. 이런 파종결핵 환자를 부검해보면 약 90~100%에서 간결핵(hepatic tuberculosis) 소견이 관찰되며^{7,8)} 이러한 간결핵은 무증상에서부터 황달을 동반한 심한 간염 또는 간부전에 이르기까지 다양한 임상양상을 보인다⁸⁾. 하지만 대부분의 파종결핵 환자에서 간기능이상 소

견은 흔하게 나타나지 않는다. 즉, 파종결핵 환자에서 간비대 등의 증상은 흔히 나타나지만 급성 간염이나 황달을 주증상으로 하는 결핵성 간염은 흔하지 않다^{2,3)}. Cruise는 1,748명의 결핵 환자에서 단지 7명에서만 간효소의 상승과 황달을 보고하였으며⁹⁾ Essop 등도 8,342명의 결핵환자에서 96명에서만 결핵성 간염을 보였다고 하였다⁵⁾. Curry는 이전 문헌 고찰을 통해 황달을 동반한 결핵성 간염을 30명 정도만 보고하였다¹⁰⁾. 이처럼 파종결핵에서 급성 간염은 그 빈도가 매우 드물고 또한 진단을 위해 간조직 검사와 같은 침습적인 검사를 시행해야 하기 때문에 조기진단과 치료가 어렵다⁹⁾. 결핵성 간염 환자에서 간부전으로의 이행은 드물지만, 발생할 경우 나쁜 예후를 보이고 있다¹¹⁾.

결핵성 간염의 증상은 상복부통증이 흔하며 발열, 체중감소가 흔하게 나타난다. 특히 파종결핵이 동반되었을 경우에는 기침, 객혈, 호흡곤란 등의 호흡기 증상이 나타날 수 있다. 이학적 검사에서는 간비대가 가장 흔하며 상복부 압통, 비장비대, 황달, 빈혈 등이 흔하다⁹⁾. 검사실 소견으로는 저나트륨혈증이 흔히 나타나며 ALT, gamma GT의 상승이 흔히 나타난다. 또한 범혈구감소증이 흔히 나타나며 이 경우 거대비장에 의한 경우가 대부분이지만 파종결핵이 동반된 환자에서는 결핵균의 골수침범에 의해서도 범혈구감소증이 생길 수 있다⁹⁾. 결핵성 간염은 초음파에서는 간염영이 증가되어 보이며 복부전산화단층촬영에서는 보통 간비대 소견 외에는 다른 특징적인 소견은 없다. 이렇듯 결핵성 간염에서 증상이나 이학적 검사, 검사 소견 그리고 방사선 검사의 결과는 비특이적이어서 결핵성 간염을 진단할 수는 없으며 간조직생검이 결핵성 간염을 진단하는데 중요한 검사 방법이다. 병리조직학적으로는 간실질 내에서 육아종 형성이 가장 흔한 소견이지만, 담도계나 간문의 림프절에 결핵육아종을 형성하여 담도폐색을 유발하기도 한다¹³⁾.

본 증례에서는 급성간염의 원인으로 고혈압이나 통풍 약제에 의한 간염을 우선 생각해 볼 수 있었지만 환자는 고혈압 약제를 10년, 통풍 약제를 1년 이상 복용 중이었으며 약제를 중단한 이후에도 간수치의 지속적인 상승이 있었고, 발열이 지속되어 단독성 약제에 의한 간염은 아닌 것으로 생각되었다. 그리고 간염 바이러스 검사상 음성이었으며 음주 흡연력이 없어 급성 간염의 흔한 원인인 바이러스간염과 알코올간염 또한 가능성이 떨어져 보였다. 그래서 급성 간염의 드문 원인인 자가면역간염, 사르코이드증, 결핵에 의한 육아종간염 그리고 임파종에 의한 간염 등을 감별하기 위해 간조직생검을 시행하였으며 간조직생검에서 간실질 내 건락육

아중 형성 및 항산균이 보여 결핵성 간염을 진단하였다. 파종성 결핵에서 골수침범은 25~75% 정도되며 골수 검사에서 재생불량 빈혈, 과립백혈구 감소증, 백혈병모양 반응, 범혈구 감소증 등의 소견이 보일 수 있다⁵⁾.

간결핵의 치료에 대한 대조 임상 시험의 자료가 제한되어 있지만, 흔히 6개월 표준 처방이 추천되고 있다¹²⁾. Isoniazid, rifampin, ethambutol 그리고 pyrazinamide를 첫 2개월 사용하고, 이후 4개월간 isoniazid, rifampin, ethambutol을 사용한다. 하지만 항결핵제제 자체도 간독성이 있어 결핵성 간염을 치료하는 과정에서 간수치 상승의 원인이 되기도 한다. 스테로이드의 보조적 치료는 추천되지 않고 있다¹²⁾. 결핵성 간염의 경우 때로는 적절한 치료를 하더라도 간부전으로 이행할 수 있으며 치료가 지연 시에 사망에 이르기기도 한다⁵⁾. 본 증례는 비장 침범과 범혈구감소증 등 파종결핵을 시사하는 소견이 동반되어 있었으나 발열과 간종대, 간수치 상승 및 황달 등 급성 간염의 증상이 주로 나타나 초기에는 파종결핵을 의심하기 어려웠으며 생검에서 파종결핵을 진단한 경우로, 이처럼 급성간염으로 내원한 환자에서 임상적 판단을 통해 결핵을 초기에 의심하여 조기에 간조직 검사를 시행하여 진단하고 치료하는 것이 매우 중요하다고 하겠다.

요 약

파종결핵에서 급성 간염은 그 빈도가 매우 드물고 간조직 생검을 필요로 하기 때문에 초기에 간과되기 쉽다. 저자들은 급성간염으로 내원한 환자에서 파종결핵을 진단하고 결핵치료를 통해 간염을 치료한 1예를 경험하였기에 보고한다.

중심 단어: 결핵; 간염

REFERENCES

- 1) Friedman LS, Martin P, Santiago JM. *Laboratory evaluation of the patient with liver disease*. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology: a textbook of liver disease*. 4th ed. p. 690-692, Philadelphia, Saunders, 2003
- 2) Hussain W, Mutimer D, Harrison R, Hubscher S, Neuberger J. *Fulminant hepatic failure caused by tuberculosis*. *Gut* 36:792-794, 1995
- 3) Cruice JM. *Jaundice in tuberculosis*. *Am J Med Sci* 147:720-726, 1914
- 4) Evans RH, Evans M, Harrison NK, Price DE, Freedman AR. *Massive hepatosplenomegaly, jaundice and pancytopenia in military tuberculosis*. *J Infect* 36:236-239, 1998
- 5) Essop AR, Posen JA, Hodkinson JH, Segal I. *Tuberculosis hepatitis: a clinical review of 96 cases*. *Q J Med* 53:465-477, 1984
- 6) U.S. Department of Health and Human Services, CDC. *Reported tuberculosis in the United States*. 2002
- 7) Klatskin G. *Hepatitis associated with systemic infections*. In: Schiff L, ed. *Disease of the liver*. p. 711, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1975
- 8) Godwin JE, Coleman AA, Sahn SA. *Miliary tuberculosis presenting as hepatic and renal failure*. *Chest* 99:752-754, 1991
- 9) Sanchez-Tapias JM. *Tuberculosis of the liver*. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, eds. *Oxford textbook of clinical hepatology*. Vol. 1. p. 688-689, London: Oxford University Press, 1991
- 10) Curry FJ, Alcott D. *Tuberculous hepatitis with jaundice: report of two cases*. *Gastroenterology* 28:1037-1042, 1955
- 11) Sharma SK, Shamim SQ, Bannerjee CK, Sharma BK. *Disseminated tuberculosis presenting as massive hepatosplenomegaly and hepatic failure*. *Am J Gastroenterol* 76:153-156, 1981
- 12) Wilfredo T, Rodolfo M, Klaus-Dieter K, Ari K. *Extrapulmonary tuberculosis*. In: Friedman LN, ed. *Tuberculosis, current concepts and treatment*. 2nd ed. p. 139-190, CRC press, 2001
- 13) Kang GH, Kim YI, Kim CW. *Confirmation of tuberculosis hepatitis using polymerase chain reaction*. *Korean J Gastroenterol* 30:415-419, 1997