

BCG 접종에 의한 화농성 림프절염의 Rifampicin 국소 주입 요법

지방공사 강남병원 소아과, 대한결핵협회 결핵연구원*

김미정 · 장성희 · 안영민 · 강미경* · 김상재*

Local Rifampicin Instillation Therapy for Suppurative *Bacillus Calmette-Guérin* Lymphadenitis

Mee Jeong Kim, M.D., Seong Hee Jang, M.D., Young Min Ahn, M.D.
Mi Kyoung Kang* and Sang Jae Kim*

*Department of Pediatrics, Kangnam General Hospital Public Co.,
The Korean National Tuberculosis Association*, Seoul, Korea*

Purpose : *Bacillus Calmette-Guérin*(BCG) lymphadenitis is one of the most common complications of BCG vaccination. The involved lymph nodes usually subside spontaneously, but they may become enlarged and form an abscess. Treatment of these infants is controversial. The Pan American Health Organization recommends local isoniazid or rifampicin instillation for patients with suppurative BCG lymphadenitis.

Methods : The study group comprised 37 patients who presented with BCG lymphadenitis over the last three years. BCG lymphadenitis was diagnosed if the affected patient developed an ipsilateral axillary or supraclavicular lymphadenitis, with no other identifiable cause for the lymphadenitis. We used rifampicin instillation therapy for patients with suppurative BCG lymphadenitis.

Results : Lymphadenitis regressed spontaneously in three patients. Thirty four patients showed a progression to abscess formation. Among 34 patients with suppurative lymphadenitis, drainage developed spontaneously during the follow-up period in nine patients before therapy. Twenty five patients received needle aspiration and local rifampicin instillation therapy. Reaspiration was performed in seven patients. One of these patients still has large lymph nodes after the second attempt.

Conclusion : Needle aspiration and local rifampicin instillation therapy into the node is a safe and effective form of treatment for suppurative BCG lymphadenitis. (**J Korean Pediatr Soc 2002; 45:454-458**)

Key Words : Suppurative BCG lymphadenitis, Local rifampicin instillation therapy

서 론

BCG는 심각한 부작용은 극히 드문 안전한 백신이

접수 : 2001년 10월 30일, 승인 : 2001년 11월 16일
책임저자 : 장성희, 지방공사 강남병원 소아과
Tel : 02)3430-0640 Fax : 02)567-0685
E-mail : jsh@kangnamhosp.or.kr

다. BCG접종 후에 소속 림프절에 발생하는 화농성 림프절염이 비교적 심각한 부작용 중 가장 흔하다. 국제항결핵연맹¹⁾의 자료에 의하면 BCG접종 후에 발생하는 화농성 림프절염은 BCG균주에 따라 차이가 있으나 대개 0.01-3.8%에서 발생한다. 림프절염은 대부분 치료를 하지 않더라도 화농화와 상관없이 결국은 퇴행되지만, 화농성 림프절염의 경우에는 치료하지 않고

그대로 두면 보통 몇 주 또는 몇 개월 동안 배농이 지속되어 매우 불편하고, 상당한 예에서 케양으로 남게 된다. 화농성 림프절염에 대한 치료의 필요성 및 치료 방법에 대해서는 논란이 많은바, Pan American Health Organization은 isoniazid 또는 rifampicin 국소 주입을 권장하였다²⁾. 이에 저자들은 BCG접종 후에 발생한 화농성 림프절염을 rifampicin 국소 주입으로 치료한 경험을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

최근 3년간 대한결핵협회 결핵연구원 및 본원에서 BCG에 의한 림프절염으로 진단된 영아를 대상으로 하였다. BCG 림프절염은 동측의 액와부 또는 쇄골상부에 생긴 림프절염으로, BCG 접종 외에는 림프절염의 다른 원인이 없을 때 진단하였다.

BCG는 Pasteur 1173p2 종균을 파스퇴르 연구소로부터 분양받아 대한결핵협회 결핵연구원이 생산하고, 보건소에서는 국립보건원을 통하여 검증된 BCG를 공급받았다. 1세 미만 어린이에게는 통상 접종량의 1/2인 0.05 mL를 좌측 상박 삼각근 중앙부위에 피내 접종하였다. BCG 접종 시 보건교육이나 접종안내문을 통하여 BCG 접종에 의한 림프절 종창 등 부작용이 발생할 수 있음을 설명하고 부작용 발생 시 보건소를 찾아 상담 및 치료하도록 교육하였다.

화농하지 않고 림프절이 커져 있는 경우에는 자연 소실될 가능성이 있으므로 경과를 관찰하다가, 화농하면 자연적으로 과열되기 전에 주사기로 림프절을 흡인하고 rifampicin을 국소 주입하였다. 림프절의 크기가 감소하고 더 이상 배농 되지 않으면 치유된 것으로 하였다. Rifampicin 용액은 대한결핵협회 결핵연구원에서 제조 및 공급하였다.

결 과

최근 3년간 결핵연구원과 본원에서 BCG에 의한 림프절염 환자 37명을 경험하였다. 1명은 생후 2개월 때 BCG를 접종하였고, 나머지는 모두 생후 1개월 이내에 접종하였다.

1. 림프절염의 양상

BCG를 접종한 후에 림프절염이 발생하기까지의

시간 간격은 BCG를 접종하고 2, 3개월 후에 생긴 경우가 26명(70.2%)으로 가장 많았고, 대부분 4개월 이내에 발생하였다(Table 1). 림프절염의 발생부위는 대부분 좌측 액와부였고, 쇄골상부에 생긴례도 9례(22.5%) 있었다. 3명은 림프절염이 2개 발생하였다(Table 2). 림프절염의 크기는 대부분 2-3 cm였고, 5 cm 이상인 경우도 5례 있었다(Table 3).

2. 림프절염의 치료

37명 중 3명은 림프절염이 화농하지 않고 자연적으로 소실되거나 크기가 감소하였다. 화농하면 rifampicin을 주입하려고 경과를 관찰하다가 9명은 시술 전에 자연적으로 터져서 배농되어 드레싱만으로 치유되었다. 25명은 림프절염이 화농되어 주사기로 흡인한

Table 1. Interval between BCG Vaccination and Appearance of Lymphadenitis

Interval(mo.)	No. of cases(%)
1	5(13.6)
2	13(35.1)
3	13(35.1)
4	4(10.8)
5	1(2.7)
6	1(2.7)
Total	37(100.0)

Table 2. Site of Lymphadenitis following BCG Vaccination

Site	No. of cases(%)
Left axilla	31(77.5)
Left supraclavicular	9(22.5)
Total	40(100.0)

Three patients have 2 sites of lesions

Table 3. Size Distribution of Lymphadenitis following BCG Vaccination

Size(cm)	No. of cases(%)
1-<2	4(10)
2-<3	16(40)
3-<4	11(27)
4-<5	3(8)
≥5	5(12)
Unrecorded	1(3)
Total	40(100)

Table 4. Treatment Modality of Lymphadenitis following BCG Vaccination

Treatment modality	No. of cases(%)
Spontaneous regression	3(8)
Rifampicin instillation	25(68)
Once	18
Twice	7*
Spontaneous drainage	9(24)
Total	37(100)

*Failed in one case

후에 rifampicin을 국소로 주입하였다. 18명은 한번 시술해서 치유가 되었다. 7명에서는 한번 시술한 후에 다시 유동성이 생겨서 한번 더 시술하였다. 이중 1명은 두번 시술하였으나 크기가 더 이상 감소하지 않아서 외과적 절제술을 고려하고 있다. 이 환아는 림프절의 크기가 5.5 cm였는데, 처음 시술 후 크기가 감소하였다가 약 10일 후 다시 크기가 커지면서 유동성이 생겨 다시 시술하였다. 두번 시술 후 3.5 cm로 감소하였지만, 이후 림프절이 유동성이 없고 단단하며 더 이상 크기가 감소하지 않고 있다(Table 4). Rifampicin 국소 주입 후 치유가 될 때까지의 기간은 다양하였다. 많은 경우에서 몇 일 이내에 배농이 없어지고, 그 이후 크기가 감소하였다. 림프절이 크면 일부에서 배농이 1-2개월 지속되었다.

고 찰

BCG가 결핵예방 목적으로 1921년에 처음으로 사람에게 접종된 이래, 지금까지 약 30억 이상의 인구에게 접종되었지만, 심각한 부작용은 극히 드문 안전한 백신이다. 그러나 BCG는 생균이므로 피접종자가 충분한 면역력을 유도할 때까지 균이 피접종자 체내에 생존하고 있어야 하므로 경미한 부작용은 피할 수 없다.

BCG 접종 후 골염(osteitis)의 발생빈도는 나라에 따라 크게 차이가 난다. 대부분 10만명당 0.1-1명에서 발생하지만, 핀란드나 스웨덴에서는 30-40명씩 발생하였다. 백신주의 변경이나 제조법의 변화에 따라 발생빈도가 영향을 받는다. Russian주, Gothenburg주 등에 의해서 발생하였다. BCG 접종 후 치명적 전신성 병변이 발생하는 경우는 매우 드물어서 유럽에서 100만명당 0.03-1.05명, 유럽 이외의 지역에서 100만

명당 0.01-0.52명의 빈도로 발생한다¹⁾.

BCG 접종 후에 소속 림프절에 발생하는 화농성 림프절염이 비교적 심각한 부작용 중 가장 흔하다. 림프절염의 빈도는 0.01-3.8%로 백신의 종류 및 농도, 용량, 피접종자의 연령 그리고 올바른 피내접종의 기술적인 문제에 따라 다르다. Lotte 등은 홍콩에서 저용량의 Glaxo주를 신생아에게 접종하였을 때 0.01% 발생하였고, 알제리아에서 고용량(0.1 mL)의 Glaxo주를 영아에게 접종시 3.8%에서 발생하였다고 보고하였다¹⁾. 이집트에서는 공공보건복지원에서 접종시 10%, 병원에서 엄격한 감독하에 접종시 0.02% 발생하였다³⁾. 백신의 농도가 높을수록 발생률이 높아진다. 일례로 0.1 mg 용량 대신에 그 절반인 0.05 mg을 접종하였더니 발생률이 10%에서 0%로 감소하였다. 일반적으로 제품에 따라 발생률이 다른바 Tokyo주와 Moreau주는 잘 안 생기고, 반면에 Pasteur주는 발생률이 높다¹⁾. Copenhagen주는 비교적 발생률이 높다. 피접종자의 연령이 1개월 미만이면 3개월 이상인 경우보다 약 2배 정도 발생률이 높다. 그러나 신생아에서 치명적인 반응이 증가한다는 증거는 없다. 신생아나 영아는 학동전기, 학동기에 비하여 5-10배 발생률이 높다⁴⁾.

림프절염은 예방 접종하고 5개월 이내에 약 75%가 발생하고, 10%에서는 1년 후에 생긴다. 경구 투여하면 경부 림프절염이 발생한다. 대퇴부에 접종하면 어깨부에, 팔이나 전박에 접종하면 액와부에, 삼각근 상부에 접종시 액와부 및 경부에 발생한다. 99%에서 편측성이다. 본 연구에서도 대부분 예방 접종하고 4개월 이내에 좌측 액와부에 발생하였다.

BCG 접종 후에 생기는 작은 림프절염은 정상적인 면역반응이며, 보통 임상적으로 문제없이 자연적으로 퇴행된다. 그러나 종종 큰 림프절염(1.5-2 cm 이상)은 화농성으로 진행하는바, 화농성 림프절염으로의 이행빈도는 약 35-50%로 보고되고 있다⁵⁻⁷⁾.

대부분 치료를 하지 않더라도 림프절염은 화농화와 상관없이 결국은 퇴행되기 때문에, 화농성 림프절염에 대해서 치료의 필요성 및 치료 방법에 대해서는 논란이 많다. 즉 치료하지 않고 그대로 두는 것, 항결핵제의 전신적 투여, 외과적 절제술과 항결핵제 투여의 병행, erythromycin의 경구 투여, 침흡인술 및 침흡인술과 항결핵제의 국소주입등이 보고되었다. Pan American Health Organization은 화농성 BCG 림프절염의

치료방법으로 isoniazid 또는 rifampicin 국소 주입을 권장하였다. 즉 주사기로 흡인한 후에 isoniazid나 rifampicin 용액을 한번, 많아도 두번 주입하는 방법을 권장하였다.

Çaglayan 등⁵⁾은 BCG 접종 후에 림프절염이 생긴 120명을 대상으로 약물치료의 효과를 조사하였다. 약물치료군은 erythromycin 투여군, isoniazid 투여군, isoniazid와 rifampicin 병합투여군의 세 군이었고, 대조군은 약물투여를 하지 않았다. 약물로 치료한 78명 중 48명(62%), 대조군 42명 중 28명(67%)에서 림프절염이 화농하지 않고 크기가 감소하여, 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 약물치료군 내에서도 약물에 따른 치료효과의 차이는 없었다.

Oğuz 등⁸⁾도 isoniazid를 투여하는 것이 림프절염의 화농을 예방하지 못하고, 림프절염을 퇴행시키는 데 효과가 없다고 보고하였다.

Noah 등⁶⁾은 림프절염 중 나중에 화농한 경우를 제외하였을 때는, erythromycin 경구 투여가 대조군에 비하여 림프절염을 더 빨리 용해시킨다고 보고하였다. 그러나 erythromycin을 경구 투여한 군과 대조군 간에 나중에 화농하는 비율은 차이가 없었다. 그러나 나중에 화농한 것과 무관하게 모든 환자를 분석하였을 때는 erythromycin을 투여해도 대조군에 비하여 더 빨리 치유되지는 않았다. 림프절염이 화농화 되었을 때에는 림프절을 흡인한 후에 isoniazid를 림프절내에 한번 주입한 경우가 흡인 후에 erythromycin을 경구 투여 했을 때에 비하여 더 빨리 용해되었다.

최근 Jatinder 등⁹⁾은 BCG 림프절염의 화농화를 방지하는데 효과적인 치료법이 있는지 평가하기 위하여, 전에 보고되었던 문헌을 metaanalysis 하였다. 분석 결과는 BCG 림프절염을 약물로 치료한다고 해서 화농화의 위험이 감소되지 않았다. 즉 erythromycin 같은 항생제나 또는 isoniazid 같은 항결핵제를 사용해도 효과가 없다. Erythromycin은 Power 등¹⁰⁾이 BCG 접종 부위의 농양과 궤양의 치유를 촉진시키는 것으로 처음 보고하였으나 대조군 연구가 아니었다. 그리고 대상 환자 중 BCG 림프절염을 같이 가지고 있는 예는 없었다. Erythromycin이 효과가 있는 것처럼 보인 것은 국소 농양에 합병된 그람양성구균에 대한 효과일 것으로 추측된다고 하였다. 그러나 이러한 연구결과가 BCG 림프절염으로 확대되어 추정하여 치료법으로 생각되어진 적도 있었다¹¹⁾. 후에 무작위 대

조군 연구에서 erythromycin은 효과가 없는 것으로 판명되었다^{5, 6, 12)}. 실제 BCG bacilli에 대한 erythromycin의 MIC는 이 약을 경구 투여하였을 때 도달할 수 있는 농도에 비해서 매우 높다. 결론적으로 비화농성 BCG 림프절염의 치료로 어떤 치료법도 권유할 수 없으며, 그대로 두는 것이라고 보고하였다.

Çaglayan 등¹³⁾은 화농되었지만 배농되지 않은 림프절염 23명에서 침으로 흡인하여 20명에서 자연적 배농을 방지하고 치유되었다고 하였다.

Banani 등⁷⁾이 화농한 림프절염 77명을 대상으로 침흡인법의 효과를 조사한바, 침흡인을 시행한 군에서 대조군에 비하여 퇴행률이 통계학적으로 유의하게 높았다. 또한 자연적으로 배농되어 농루가 형성된 경우도 흡인을 시행한 군에서 더 적었다(7% vs 44%). 흡인의 효과는 림프절의 크기, 환자의 연령 및 예방접종 후 치료할 때까지의 시간간격에 무관하였다. 림프절이 유동성이 있을 때 치료한 것이 유동성이 없을 때 치료한 것에 비하여 더 빨리 퇴행되고 농루형성이 되었다. 치료실패의 이유로 림프절염이 제대로 배출(evacuation)되지 않았거나 또는 지연과민반응이 심하여 다발성으로 림프절이 커지며 고형성 즉 비액화성으로 괴사되었을 때라고 설명하였다. 다시 농이 고이게 되는 경우에는 재차 흡인하는 것으로 충분하다고 하였으며, 3번 흡인한 후에도 반응이 없으면 림프절을 절제해야 된다고 하였다. 4명에서는 2번의 흡인을 시행하였고, 2명에서는 3번의 흡인이 필요하였던 바 2명 모두 다방성으로 집적(multiloculated collection)된 경우였는데, 이중 1명은 결국 절제술을 시행하였다. 본 연구에서도 일부 환자에서 2번 시술한바, 이 중 1명에서는 그 후에도 림프절이 여전히 크고 단단하게 남아 있어 외과적 절제술을 고려하고 있다.

Kuyucu 등¹²⁾은 비화농성 림프절염에서 streptomycin을 국소 주입하고 림프절이 유동성이 있을 때 침으로 흡인하는 것이 아무 치료도 하지 않은 군이나 또는 erythromycin을 경구복용하고 유동성이 있을 때 침으로 흡인하는 것에 비하여 더욱 빨리 용해된다고 하였다.

요 약

목적 : BCG접종 후에 소속 림프절에 발생하는 화농성 림프절염은 비교적 심각한 부작용 중 가장 흔하

다. 대부분 치료를 하지 않더라도 결국은 퇴행되지만, 보통 몇 주 또는 몇 개월 동안 배농이 지속되어 매우 불편하고, 상당한 예에서 궤양으로 남게된다. Pan American Health Organization은 isoniazid 또는 rifampicin 국소 주입을 권장하였다²⁾. 이에 저자들은 BCG접종 후에 발생한 화농성 림프절염을 rifampicin 국소 주입으로 치료한 경험을 보고하고자 한다.

방법 : 최근 3년간 대한결핵학회 결핵연구원 및 본원에서 BCG에 의한 림프절염으로 진단된 영아를 대상으로 하였다. BCG 림프절염은 동측의 액와부 또는 쇄골상부에 생긴 림프절염으로, BCG 접종 외에는 림프절염의 다른 원인이 없을 때 진단하였다. 화농하지 않고 림프절이 커져 있는 경우에는 자연 소실될 가능성이 있으므로 경과를 관찰하다가, 화농하면 자연적으로 파열되기 전에 주사기로 림프절을 흡인하고 rifampicin을 국소 주입하였다.

결과 : BCG에 의한 림프절염 환자 37명을 경험하였다.

1) 림프절염의 양상: 림프절염은 BCG를 접종한 후 대부분 4개월 이내에 발생하였다. 발생부위는 대부분 좌측 액와부였고, 쇄골상부에 생긴 예도 있었다. 크기는 대부분 2-3 cm였고, 5 cm 이상인 경우도 있었다.

2) 림프절염의 치료: 37명 중 3명은 림프절염이 화농하지 않고 자연적으로 소실되거나 크기가 감소하였다. 화농하면 rifampicin을 주입하려고 경과를 관찰하다가 9명은 시술 전에 자연적으로 터져서 배농되어 드레싱만으로 치유되었다. 25명은 림프절염이 화농되어 주사기로 흡인한 후에 rifampicin을 국소로 주입하였다. 18명은 한번 시술해서 치유가 되었다. 7명에서는 한번 시술한 후에 다시 유동성이 생겨서 한번 더 시술하였다. 이중 1명은 두번 시술하였으나 크기가 더 이상 감소하지 않아서 외과적 절제술을 고려하고 있다. Rifampicin 국소 주입 후 많은 경우에서 몇 일 이내에 배농이 없어지고, 그 이후 크기가 감소하였다. 림프절이 크면 일부에서 배농이 1-2개월 지속되었다.

결론 : BCG에 의한 림프절염 중 일부는 자연적으로 소실된다. 화농성 림프절염으로 이행되면 침흡인 후에 rifampicin을 국소 주입하는 방법이 효과적이다. 즉 자연적 배농을 방지하고 비교적 빠른 시간 내에 림프절염이 치유된다.

참고 문헌

- 1) Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984;21:107-93.
- 2) Pan American Health Organization. Tuberculosis control: a manual on methods and procedures for integrated programs. Scientific publication No. 498. Washington, D.C. 1986:10-20.
- 3) Megahed GM, Mahmoud ME. Axillary lymphadenitis after BCG vaccination. *Dev Biol Stand* 1986;58:337.
- 4) Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ* 1990;68:93-108.
- 5) Çağlayan S, Yegin O, Kayran K, Timocin N, Kasirga E, Gun M. Is medical therapy effective for regional lymphadenitis following BCG vaccination? *Am J Dis Child* 1987;141:1213-4.
- 6) Noah PK, Pande D, Johnson B, Ashley D. Evaluation of oral erythromycin and local isoniazid instillation therapy in infants with Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis and abscesses. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:136-9.
- 7) Banani SA, Alborzi A. Needle aspiration for suppurative post-BCG adenitis. *Arch Dis Child* 1994; 71:446-7.
- 8) Oğuz F, Mójgan S, Alper G, Alev F, Neyzi O. Treatment of Bacillus Calmette-Guérin-associated lymphadenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11: 887-8.
- 9) Goraya JS, Virdi VS. Treatment of Calmette-Guerin Bacillus adenitis: a metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:632-4.
- 10) Power JT, Stewart IC, Ross JD. Erythromycin in the management of troublesome BCG lesions. *Br J Dis Chest* 1984;78:192-4.
- 11) Goldman KP. Treatment of local complications of BCG vaccination. *Tubercle* 1985;66:158-9.
- 12) Kuyucu N, Kuyucu S, Öcal B, Teziç T. Comparison of oral erythromycin, local administration of streptomycin and placebo therapy for nonsuppurative Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:524-5.
- 13) Çağlayan S, Arikan A, Yaprak I, Aksoz K, Kansoy S. Management of suppuration in regional lymph nodes secondary to BCG vaccination. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:699-702.