

고형암에 대한 항암화학요법 치료 중 병발한 결핵의 특성

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 의학연구원 폐 연구소

김덕겸, 이세원, 강영애, 윤영순, 유철규, 김영환, 한성구, 심영수, 임재준

Characteristics of Tuberculosis Detected during Chemotherapy for a Solid Tumor

Deog Kyeom Kim, MD., Sei Won Lee, MD., Young Ae Kang, Young Soon Yoon, Chul-Gyoo Yoo, MD.,
Young Whan Kim, MD., Sung Koo Han, MD., Young-Soo Shim MD., Jae-Joon Yim MD.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Dept. of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea.

Background : Some malignancies including lymphoma, head and neck cancer, and lung cancer are believed to be associated with the reactivation of tuberculosis (TB) because cyclic anti-cancer chemotherapy can induce the leukopenia or immunological deterioration. This report describes the clinical characteristics and treatment response of TB that developed during cyclic anti-cancer chemotherapy in patients with a solid tumor.

Materials and Methods : From January 1 2000 to July 31 2004, patients with TB diagnosed microbiologically, pathologically, or clinically during anti-cancer chemotherapy in a tertiary hospital were enrolled, and their medical records were reviewed. Patients with the known risk factors for the reactivation of TB were excluded.

Results : Twenty-two patients were enrolled and their mean age was 56.5 years (range 21-78). The male to female ratio was 3.4:1 and pulmonary TB was the main variant (20 patients, 90.9%). Gastric cancer (10 patients, 45.4%) and lymphoma (4 patients, 18.2%) were the leading underlying malignancies. The other malignancies included lung cancer, head and neck cancer, breast cancer, cervix cancer, and ovary cancer. Fifteen patients (68.2%) had a healed scar on a simple chest radiograph suggesting a previous TB infection. Among these patients, new TB lesions involved the same lobe or the ipsilateral pleura in 13 patients (87.6%). An isoniazid and rifampicin based regimen were started in all the subjects except for one patient with a hepatic dysfunction. The mean duration of medication was 9.9 ± 2.4 months and no adverse events resulting in a regimen change were observed. With the exception of 5 patients who died of the progression of the underlying malignancy, 70.6% (12/17) completed the anti-TB treatment.

Conclusion : The clinical characteristics and response to anti-TB treatment for TB that developed during anti-cancer chemotherapy for a solid tumor were not different from those of patients who developed TB in the general population. (*Tuberc Respir Dis 2005; 58:285-290*)

Key words : Tuberculosis, Chemotherapy, Reactivation, Cancer

서 론

결핵은 세계적으로 분포하며, 세계 인구의 약 1/3이 결핵균에 감염되고 매년 약 8백만 건의 활동성 결핵이 발병하며, 매년 200만 명 정도가 사망하여 치명률이 23%에 이르는 중요한 감염 질환이다¹.

결핵균에 감염된 사람의 대부분은 잠복 결핵 형태로 존재하며, 이중 약 10%에서만 활동성 결핵으로 발병한다. 그러나, 결핵균에 감염된 환자가 진행된 HIV 감염이 있거나²⁻³ 과거 결핵을 앓은 병변이 존재하는 경우⁴⁻⁵, 만성 신부전³, 잘 조절되지 않은 당뇨³, 규폐증⁶, 영양 결핍⁷ 등의 질환이 함께 있는 경우, 또는 위절제 수술을 받은 병력이 있는 경우⁸, infliximab 치료를 받은 경우⁹ 등에서 잠복 결핵 형태에서 활동성 결핵으로 더 쉽게 진행할 수 있는 것으로 알려져 있다.

또한, 국내외 보고에서 결핵이 자주 병발하는 암은 림프종, 폐암, 두경부암, 백혈병 등이었다¹⁰⁻¹⁵. 그러나 일부 암과 결핵 발병과의 연관성이 제기된 보고 사실 이외에 항암화학요법 치료로 인하여 주기적인 면역억제 상태에 이환될 수 있는 고형암 환자에서 발병한 결

Address for correspondence : **Jae-Joon. Yim, M.D.**
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Dept. of Internal Medicine and Lung Institute of
Medical Research Center, Seoul National University
College of Medicine, 28 Yongon-Dong, Chongno-Gu,
Seoul, 110-744, Republic of Korea.
Phone : 2-2072-2059 Fax : 2-762-9662
E-mail : yimjj@snu.ac.kr
Received : Feb. 14. 2005
Accepted : Mar. 10. 2005

핵의 임상상에 대한 연구는 드물다. 본 연구의 목적은 고형암에 대한 항암 화학요법 치료를 받는 도중 발생한 결핵 환자의 임상적 특징과 치료 반응을 파악하는 것이다.

대상 및 방법

2000년 1월 1일 이후부터 2004년 7월 31일까지 서울대학교병원에서 고형암에 대한 항암화학요법 도중이나, 마지막 항암화학요법 치료 후 1개월 내에 발병한 결핵 환자를 대상으로 하였다. 결핵의 진단은 객담 도말 검사에서 항산균이 관찰되면서 이에 합당한 폐병변이 존재하는 경우, 객담 배양 검사에서 결핵균이 증명된 경우, 조직 검사를 통하여 결핵에 합당한 건락성 괴사를 동반한 육아종성 병변이 확인된 경우, 또는 임상적으로 결핵이 의심되어 경험적 치료를 시작한 이후 뚜렷한 임상적, 방사선학적 호전을 나타낸 경우만을 포함하였다. 다제약제 내성 결핵균이 검출된 경우는 치료 기간 평가에 미칠 영향을 고려하여 연구대상에서 제외하였다. 또한 기저 질환인 항암화학요법 이외의 목적으로 스테로이드를 포함한 면역억제 치료를 받고 있는 경우, 당뇨가 있는 경우, 만성 신질환 있

는 경우, HIV 감염이 확인된 경우, 규폐증이 있는 경우, 기저암 치료이외의 목적으로 위절제술을 시행한 경우 및 장기 이식환자는 연구 대상에서 제외하였다.

후향적으로 의무기록과 실험실적 검사 결과, 방사선 검사 결과를 검토하였고 연구 결과는 통계 패키지 프로그램인 SPSS (version 11.0)을 이용하여 기술적인 통계 방법으로 요약하였으며, 평균과 표준편차를 함께 제시하였다.

연구 결과

1. 연구 대상의 임상적인 특성

모두 22례의 환자가 연구 대상으로 선정되었으며 남자와 여자가 각각 17명 (77.3%), 5명 (22.7%)이었고, 진단 당시 평균 연령은 56.5세 (21세-78세)였다. 과거 결핵을 앓은 병력이 확인된 경우는 6례 (27.3%)였다. 객담 결핵균 배양을 통해 진단된 경우가 15례 (68.2%), 객담 도말만을 통해 진단된 경우가 1례, 조직 검사에서 건락성 육아종이 관찰되어 결핵으로 진단된 경우가 2례 (9.1%), 결핵에 합당한 증상 및 방사선 소견, 항결핵제에 대한 치료 반응을 종합하여 임상적으

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Characteristics	Number of patients (%) (N = 22)
Age (years), Mean (Range)	56.5 (21-78)
Sex	
Male	17 (77.3%)
Female	5 (22.7%)
Previous history of tuberculosis	6 (27.3%)
Healed scar (+) suggesting old TB on chest radiograph	15 (68.2%)
Diagnostic methods of TB	
Sputum culture	15 (68.2%)
Clinical diagnosis	4 (18.2%)
Caseating necrosis in pathologic specimen	2 (9.1%)
Sputum AFB ⁺ smear	1 (4.5%)
Laboratory findings	
Leukocytes (cells/ μ l)	5765 \pm 2121
Cholesterol (mg/dl)	3.6 \pm 0.5
Albumin (g/dl)	6.9 \pm 0.8
Body Mass Index (kg/m ²)	20.1 \pm 3.6

AFB⁺: acid-fast bacilli

로 결핵으로 진단된 경우가 4례 (18.2%)였다. 대상 환자의 신체질량지수(BMI)는 $21.0 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ 로 정상 범위였으며, 콜레스테롤 수치나 알부민 수치도 정상 범위에 속했다 (Table 1). 결핵 진단 당시 6례 (27.3%)는 백혈구 감소증이 있었으며, 평균 백혈구 수는 $3477 \pm 574 \text{ 세포}/\mu\text{l}$ 이었으며, 백혈구 감소증이 없는 16례의 평균 백혈구수는 $6624 \pm 1818 \text{ 세포}/\mu\text{l}$ 였다 ($p=0.001$).

2. 기저 악성 질환의 특징

연구에 포함된 22례 환자들의 기저 질환은 위암 10례 (45.5%), 림프종 4례 (18.2%), 폐암, 두경부암 및 유방암 각각 2례 (9.1%), 자궁경부암 1례 (4.5%), 난소암 1례 (4.5%)였다 (Table 2). 환자들에게서 시행된 항암 화학요법의 목적은 보조항암화학요법 7례 (31.8%), 근치적인 목적의 항암화학요법 5례 (22.7%), 고식적인 목적의 항암화학요법 6례 (27.3%), 선행화학요법 4례 (18%)였다. 림프종 4례를 제외한 18례의 고형암을 진단 당시 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 암 병기 결정 기준으로 판정하였을 때¹⁶, 11례 (61.1%)가 III 병기 이상이었으며, 결핵 진단 당시 항암화학요법에 대한 기저 암이 반응 상태는¹⁷ 암의 증거가 없는 경우와 진행 중인 경우가 각각 6례 (27.3%)씩이었고 안

정 상태인 경우가 4례 (18.2%), 부분적인 반응을 보인 경우가 5례 (22.7%)였다. 1례는 의무기록상으로 기저 암의 상태 판정이 불가능하였다.

3. 결핵의 임상 양상 및 치료 결과

연구에 포함된 환자 22례 중 결핵성 늑막염을 포함하여 폐실질에 병변이 관찰된 폐결핵이 20례 (90.9%)으로 대다수를 차지하였고, 폐외 결핵 환자는 2례로 결핵성 늑막염과 결핵성 림프절염 각각 1례였다. (Table 3)

항암화학요법 시작 전 시행한 단순 흉부 방사선 사진에서 과거 폐결핵의 반흔으로 판단되는 병변이 15례 (68.2%)에서 관찰되었으며 (Table 1), 폐실질 또는 흉막 병변이 없는 결핵성 림프절염 환자 1명을 제외한 21명에 대해서 조사하였을 때, 15례 중 13례 (86.7%)에서 과거 폐결핵 반흔과 같은 쪽의 폐 또는 흉막에 병변이 발생하였다 (Table 3).

결핵의 방사선학적 중등도를 공동 유무와 침범한 폐엽의 수로 구분하여 분석한 결과, 폐외 결핵 환자 2례를 제외한 폐결핵 20례 중 공동을 포함한 병변이 있는 경우는 6례 (30%)였고, 2개 이상의 분엽을 침범한 경우는 9례 (45%)였다.

간기능의 이상으로 ethambutol, cycloserine, levo-

Table 2. Distribution of the underlying malignancy and the responsiveness to anti-cancer chemotherapy

Characteristics	Number of patients (%) (N=22)
Underlying malignancy	
Gastric cancer	10 (45.5%)
Lymphoma	4 (18.2%)
Non small cell lung cancer	2 (9.1%)
Head and neck cancer	2 (9.1%)
Breast cancer	2 (9.1%)
Uterine cervix cancer	1 (4.5%)
Ovarian cancer	1 (4.5%)
Status of malignancy at diagnosis of TB*	
No evidence of disease	6 (27.3%)
Partial response	5 (22.7%)
Stable disease	4 (18.2%)
Progressive disease	6 (27.3%)
Unknown disease status	1 (4.5%)

*Determined on the basis of WHO criteria¹⁷.

Table 3. Clinical characteristics of TB and the response to the anti-TB treatment

Characteristics	No. of patients (%)
Clinical manifestation of TB (N=22)	
Pulmonary TB with/without pleurisy	20 (90.9%)
Extrapulmonary TB	2 (9.1%)
New lesion in the same lobe with healed scar on radiograph	13/15 (86.7%)
Completeness of anti-TB treatment (N=22)	
Completion of anti-TB treatment	12 (54.5%)
Failure to complete anti-TB treatment	10 (45.5%)
Death due to progression of malignancy	5 (22.7%)
Follow-up loss or transferred out	5 (22.7%)
Duration of anti-TB medication (months)*	9.9 ± 2.4
Radiographic response for planned anti-TB treatment*	
Partial resolution	9/12 (75%)
No change	3/12 (25%)
Time to negative conversion of AFB smear (days)	142.2 ± 110.9
Time to negative conversion of culture (days)	136.2 ± 117.4

*In 12 patients who completed the planned anti-TB treatment.

floxacin, streptomycin으로 치료를 시작한 1례를 제외한 21례 모두가 isoniazid, rifampicin을 포함한 초치료를 받았다. 전체 환자 중 12례 (54.5%)만이 계획된 기간의 항결핵제 치료를 마쳤으며, 이들은 평균 9.9 ± 2.4 개월 동안 항결핵제를 복용하였다. 계획된 치료를 마치지 못한 경우는 기저질환의 악화로 사망한 경우가 5례, 추적 관찰이 중단된 경우가 5례였다. 기저 질환으로 사망한 경우를 제외하면 70.6%에서 계획된 치료를 마쳤다. 항결핵제 복용 중 나타난 주요 부작용으로 간기능 수치의 증가된 4례 (18.2%)와 가려움증 1례가 발생하였으나 약물을 중단할 정도로 심각하지는 않았다.

항산균 도말 또는 객담 배양 검사로 진단되고 치료를 완료한 모든 레에서 균음전이 관찰되었다. 계획된 치료를 마친 12례의 방사선학적 병변을 추적 관찰하였을 때, 9례 (75%)에서 진단 당시보다 병변이 감소하였으나 완전히 소실된 예는 없었다. (Table 3)

결핵 진단 당시 백혈구 감소증 유무에 따라서 구분하여 결핵 발병 형태, 공동 유무, 약물 치료 기간 및 치료 완료 여부 등을 살펴보았을 때, 두 군 사이에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

고 찰

일부 악성 종양, 특히 림프종, 폐암, 두경부암 등은 결핵이 병발할 수 있다고 알려진 질환들이며¹⁰⁻¹⁵. Kaplan 등은 림프종, 폐암, 두경부 암에 이환된 환자 10,000명당 결핵 발생율을 96명, 92명, 55명으로 보고하였다¹¹. 본 연구에서는 결핵이 위암에 발병하는 빈도가 가장 높았으나 위암 발생률이 높은 국내 현실과 위절제술이 결핵 재발의 위험요인이라는 점이 교란변수로 작용할 수 있다. 장기별 고형암의 종류에 따른 결핵 발병률을 조사하지 못했고, 후향적인 기술연구가 가지는 제한점으로 인해 항암화학요법 중에 발생한 결핵의 빈도를 직접 구할 수는 없다. 그러나, 2002년 국내 장기별 암등록 분율 (위암 20.2%, 폐암 11.9%, 유방암 7.4%, 자궁경부암 4.0%, 조혈계 2.6%)을 고려하여¹⁸ 가중치를 적용한 후 상대적인 빈도를 계산해보면 림프종, 위암, 유방암, 폐암 순으로 결핵이 흔하게 병발하였다.

이 연구에 포함된 환자들의 68.2%에서 항암화학요법을 시작하기 전에 이미 과거의 결핵균 감염을 시사하는 병변이 흉부방사선 검사에서 존재하고 있었으

요 약

며, 이 환자들에서 대부분의 결핵이 과거 병변이 존재 하던 쪽의 폐에서 기존 반흔을 포함한 병변이 발생하였다는 사실은 항암화학요법을 시행 받고 있는 고형암 환자에서 기존의 보고에서처럼 결핵이 재활성화되기 쉽다는 점을 시사한다.

임상 양상의 측면에서 보면 주기적으로 세포 독성 물질을 투여하여 백혈구 감소증을 포함한 면역 기능의 저하가 유도되는¹⁹ 고형암 환자에서 병발하는 결핵의 경우가 일반 인구에서 발병한 결핵의 임상상과 다를 가능성이 있다. 또한 악성 종양과 동반되었거나 항암 치료 중에 발병한 결핵은 급격히 진행하거나 보통의 경우와 비교하여 예후가 나쁘다는 보고도 있었다²⁰⁻²⁴. 그러나, 이 연구에 포함된 환자 중, 객담 검사 결과를 확인할 수 있는 모든 환자들에서 객담 도말 및 배양이 음전되었고, 75%의 환자에서 방사선 소견이 호전되었고, 결핵으로 사망한 경우가 전혀 관찰되지 않아 치료 반응은 정상인에서 발생한 결핵과 다르지 않음을 확인하였다. 결핵의 재활성화 또는 임상적 중등도에 관여하는 요인으로 영양 상태가 제시되고 있는 점을 고려하면²⁰, 이 연구의 대상군이 암으로 항암화학요법 치료를 받고 있는 상태에서도 BMI, 콜레스테롤 및 알부민 수치가 정상 범위에 있어 영양 결핍 등에 의한 요인이 관찰되지 않은 점이 나쁜 예후를 관찰한 기존 보고와 차이를 보였을 것으로 판단된다. 본 연구의 평가 항목에 포함되지 않았지만 항암 치료 후의 보조적 치료 방법의 발달도 함께 기인하였을 가능성을 고려해 볼 수도 있다.

비록 본 연구에 포함된 환자 22례 중 12례 (54.5%)에서만 계획된 치료를 마쳤지만, 이는 기저 질환인 암의 진행으로 사망하거나 추적이 안된 경우가 많았기 때문이다. 특히, 항결핵제 투여를 중단할 만한 심각한 부작용은 관찰되지 않은 점을 함께 고려하면, 항암치료 중 발생한 결핵의 치료 자체가 기저 질환의 치료에 제한 요인으로 작용하지 않을 것으로 생각된다.

결론적으로 고형암에 대한 항암화학요법을 시행하던 환자에서 발생한 결핵은 주로 기존의 결핵균 감염의 재활성화로 인한 것으로 판단되며 치료반응과 약제투여로 인한 부작용은 정상인에서 발생한 결핵과 다르지 않았다고 요약할 수 있다.

연구 배경 :

면역 기능 저하를 초래하여 결핵의 재활성화에 관여할 것으로 생각되는 주기적인 항암화학요법치료 중인 고형암 환자에서 발생한 결핵의 임상적 특징과 치료 반응을 파악하고자 하였다.

대상 및 방법 :

2000년 1월부터 2004년 7월까지 국내 일개 3차 병원에서 항암화학요법 치료 중에 세균학적으로, 병리학적으로 또는 임상적으로 진단된 결핵 환자 중 기존에 알려진 결핵 재활성화의 위험 요인이 없는 22명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다.

결 과 :

22명의 평균 연령은 56.5세(21세-78세)였고, 남녀비는 3.4:1였다. 폐결핵이 가장 흔한 양상이었으며 (20례, 90.9%), 기저 질환으로 위암 (10례, 45.4%)과 림프종 (4례, 18.2%)이 흔하였으며, 폐암, 두경부암, 유방암, 자궁경부암 및 난소암 순이었다. 15례 (68.2%)에서 환자가 흉부 방사선 사진 상 결핵 반흔이 있었다. 간기능이 저하된 1명을 제외한 21명이 isoniazid와 rifampicin을 기본으로 하는 초치료를 시작하였으며, 평균 치료 기간은 9.9 ± 2.4 개월이었다. 기저 질환으로 사망한 5명을 제외하면 70.6%의 환자가 치료를 완료하였다.

결 론 :

항암화학요법 치료 중에 발생한 결핵의 임상적인 특징 및 치료에 대한 반응은 기존에 보고된 일반 인구에서 발생한 폐결핵의 특성과 크게 다르지 않았다.

참 고 문 헌

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement: global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA* 1999;282:677-86.
2. Moss AR, Hahn JA, Tulskey JP, Daley CL, Small PM, Hopewell PC. Tuberculosis in the homeless: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:460-4.
3. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tu-

- berculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 1997;87:574-9.
4. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Bibl Tuberc* 1970;26:28-106
 5. Ferebee SH, Mount FW, Murray FJ, Livesay VT. A controlled trial of isoniazid prophylaxis in mental institutions. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:161-75.
 6. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1460-2.
 7. Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA, Palmer CE. Height, weight, tuberculous infection, and tuberculous disease. *Arch Environ Health* 1971;22:106-12.
 8. Steiger Z, Nickel WO, Shannon GJ, Nedwicki EG, Higgins RF. Pulmonary tuberculosis after gastric resection. *Am J Surg* 1976;131:668-71.
 9. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
 10. Razis DV, Diamond HD, Craver LF. Hodgkin's disease associated with the other malignant tumors and certain non-neoplastic diseases. *Am J Med Sci* 1959;238:327-35.
 11. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease: a review of 201 cases. *Cancer* 1974;33:850-8.
 12. Feld R, Bodey GP, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch Intern Med* 1976;136:67-70.
 13. Mok CK, Nandi P, Ong GB. Coexistent bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:469-72.
 14. Kim YI, Goo JM, Kim HY, Song JW, Im JG. Coexisting bronchogenic carcinoma and pulmonary tuberculosis in the same lobe: radiologic findings and clinical significance. *Korean J Radiol* 2001;2:138-44.
 15. Kim SJ, Kim YS, Oh JH, Kim EK, Kim YC. CT diagnosis of primary lung cancer coexisting with pulmonary tuberculosis. *J Korean Radiol Soc* 1992;28:95-100.
 16. Fredreick LG, David LP, Irvin DF, April F, Charles MB, Daniel GH, et al. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.
 17. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
 18. Korea Central cancer Registry, Ministry of Health and Welfare Republic of Korea. 2002 annual report of the Korea central cancer registry. 2003.
 19. de Pauw BE, Verweij PE. Infection in patients with hematologic malignancies. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia PA: Elsevier; 2005. p. 3432-41.
 20. Tubura E. Pulmonary tuberculosis in the compromised host: report of the 30th B series of controlled trials of chemotherapy. *Kekkaku* 1991;66:95-9.
 21. Ibrahim EM, Uwaydah A, al-Mulhim FA, Ibrahim AM, el-Hassan AY. Tuberculosis in patients with malignant disease. *Indian J Cancer* 1989;26:53-7.
 22. Dewan PK, Arguin PM, Kiryangova H, Kondroshova NV, Khorosheva TM, Laserson K, et al. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:598-602.
 23. Ortbals DW, Marr JJ. A comparative study of tuberculous and other mycobacterial infections and their associations with malignancy. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:39-45.
 24. Millar JW, Horne NW. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet* 1979;1:1176-8.