

결핵에 의한 시신경교차 거미막염 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²안과

박소은¹ · 김지범¹ · 강보형¹ · 안지현¹ · 김유재¹ · 임현택² · 김성한¹

A Case of Tuberculous Optochiasmatic Arachnoiditis

So-Eun Park¹, Ji-Beom Kim¹, Bo Hyoung Kang¹, Jihyun An¹, You Jae Kim¹, Hyun Taek Lim², and Sung-Han Kim¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Ophthalmology, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Tuberculous optochiasmatic arachnoiditis (OCA) is a rare complication of tuberculous meningitis. We describe a 47-year-old female with tuberculous OCA confused with ethambutol-associated optic neuropathy. She was on anti-tuberculous treatment (i.e., isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide) for two months due to tuberculous meningitis. Visual impairment occurred during treatment, and ethambutol was changed to levofloxacin because of concern for ethambutol-associated optic neuropathy. Her visual impairment did not improve three months after anti-tuberculous treatment that excluded ethambutol, and she was referred to our hospital. Brain MRI showed enhancement of the optic chiasm and bilateral optic tract, and funduscopy revealed bilateral optic nerve atrophy, suggesting tuberculous OCA. Her visual acuity was partially improved after anti-tuberculous treatment. Tuberculous OCA should be considered in addition to ethambutol-associated optic neuropathy for a patient with tuberculous meningitis who presents with visual impairment. (Korean J Med 2012;82:642-646)

Keywords: Arachnoiditis; Ethambutol; Impaired vision; Optic chiasm; Tuberculous meningitis

서 론

결핵의 중추 신경계 침범은 결핵의 임상양상 중 가장 치명적인 형태의 하나로 폐외결핵의 5-10%, 전체 결핵의 1% 정도의 빈도를 보인다. 그중 결핵성 수막염의 경우는 적절한 항결핵제 투여에도 불구하고 대략 20-50%의 환자는 사망하게 되고 생존자 가운데서도 20-30%는 신경학적인 후유증을

가지게 될 정도로 중증 질환이다[1]. 결핵성 시신경교차 거미막염은 결핵성 수막염의 합병증으로 인해 전방 시신경로에 구후시신경염(optic retrobulbar neuritis)을 일으키거나, 시신경교차 주변 구조물의 염증으로 인해 거미막 유착이 발생하여 심각한 시각 장애를 일으키는 질환 군이지만 아직까지 국내에서는 보고된 바가 없었다. 저자들은 결핵성 수막염에 대한 항결핵 치료 중 발생한 결핵성 시신경교차 거미막염

Received: 2011. 6. 6

Revised: 2011. 7. 13

Accepted: 2011. 8. 16

Correspondence to Sung-Han Kim, M.D.

Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3305, Fax: +82-2-3010-6970, E-mail: kimsunghanmd@hotmail.com

환자를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 47세, 여자

주 소: 시력 장애

현병력: 내원 5개월 전 두통 및 의식 저하, 경련, 요실금을 보여 타 병원에 입원하여 뇌척수액 검사를 시행하였다. 당시 뇌척수액에서 항산화 염색 및 배양 검사를 시행하였고 그 결과 결핵균 양성으로 확인, 결핵성 수막염으로 진단하였고 진단된 시점인 내원 5개월 전부터 항결핵제 4제 요법(이소니아지드 600 mg, 에탐부톨 1,000 mg, 리팜핀 600 mg, 피라진아미드 1,500 mg)과 고용량 스테로이드 치료를 시작하였고 스테로이드는 향후 감량하면서 2개월 후에 중단하였다. 결핵성 수막염을 처음 진단할 당시의 뇌 자기공명영상에는 특이 소견이 없었다. 내원 3개월 전부터 시력 장애가 확인되었고 당시 시행한 자기공명영상에서는 안장위 수조(suprasellar cistern)와 실비안 열(sylvian fissure)에 조영 증강이 있어 결핵성 수막염에 합당한 소견으로 확인되었으며 시신경로 및 교차부위에는 명확한 조영 증강 소견은 없었다. 에탐부톨에 의한 시신경 독성 가능성을 고려하여 항결핵제를 내원 2개월 전부터 이소니아지드 600 mg, 피라진아미드 1,500 mg, 리팜핀 600 mg, 레보플록사신 1,000 mg으로 변경하여 치료를 지속하였으나 시력 장애가 회복되지 않아 본원으로 전원된 환자이다.

과거력: 특이사항 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 환자는 외견상 만성 병색을 보였고 활력 징후는 혈압 118/78 mmHg, 호흡수 18회/분, 맥박수 100회/분, 체온 36.6°C였다. 의식은 명료하였고 우측 시력은 빛 인지(light perception)만이 가능하였으며 좌측 시력은 손의 움직임을 식별할 수 있는 정도였다. 동공 크기는 우측 6 mm, 좌측 5 mm로 양측이 달랐으며 대광반사는 양측 모두 느린 반응을 보였다. 복부 검사상 장음은 항진되지 않았으며 부드럽고 압통이나 반발 압통이 없는 상태였다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구 3,600/mm³, 혈색소 12.4 g/dL, 헤마토크리트 36.9%, 혈소판 461,000/mm³이었다. 생화학검사서 AST 75 IU/L, ALT 37 IU/L, ALP 92 IU/L, 총 단백 5.8 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, 총 빌리루빈 2.2 mg/dL, 혈액요소질소 5 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 혈당 106 mg/dL, CRP 1.1 mg/dL (정상치 0-0.6)이었다. 입원하여 시행한 뇌척수액 검사에서 압력은 130 mmH₂O, 투명한 소견을 보였고, 백혈구 8/mm³ (림프구 96%, 단핵구 4%), 적혈구 2/mm³, 당 41 mg/dL, 단백질 87 mg/dL, ADA 8.3 U/L였다. 뇌척수액에서 시행한 세균 및 진균에 대한 배양 검사는 모두 음성하였고, 뇌척수액에 대한 헤모필루스, 수막구균, 폐렴연쇄구균, B군 연쇄구균, 크립토코쿠스 항원에 대한 응집 검사도 모두 음성이었다. 내원 시 뇌척수액에서 시행한 항산화 염색은 음성이었고, 6주간의 배양 검사에서도 결핵균이 배양되지 않았다. 뇌척수액을 이용한 COBAS AMPLICOR™

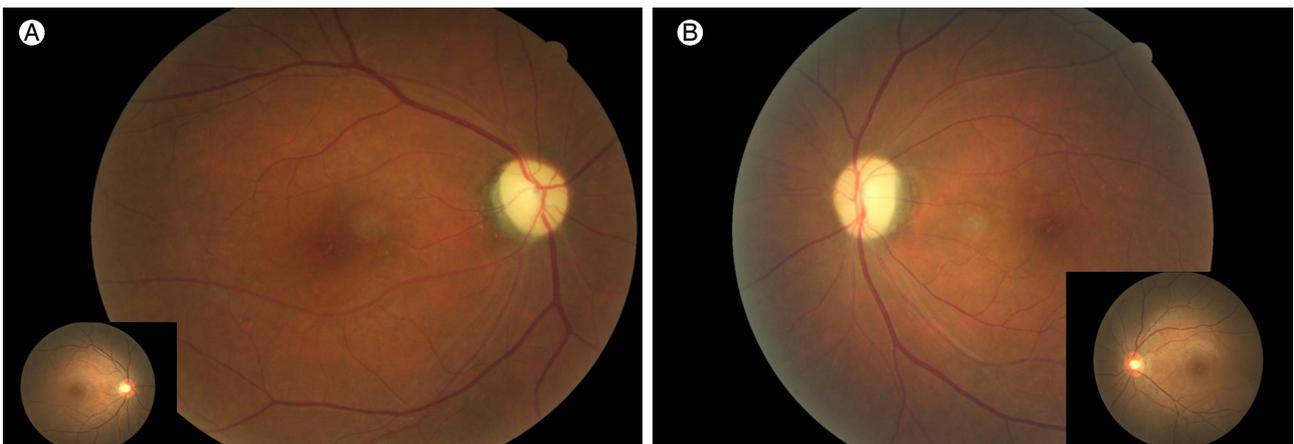


Figure 1. Images of the fundus of the (A) right and (B) left eyes of the patient. Both optic discs show temporal pallor. The right optic disc is paler than the left optic disc. These findings indicate moderate to severe optic nerve atrophy. Small pictures are of normal fundoscopic findings, in which optic discs have a pinkish color.

Mycobacterium tuberculosis PCR test (Roche Molecular System, Inc., Branchburg, NJ, USA) 결과도 음성이었다. 내원 후 시행한 QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia)에서 양성인 확인되었고 투베르쿨린 피부 반응 검사는 접종 2일 후에 경결의 크기가 10 mm로 확인되었다.

방사선학적 소견: 내원하여 시행한 흉부 방사선 검사에서는 좌측 폐 상엽 부위에 이전 감염으로 인한 섬유화 및 석회화 병변이 확인되었으나 활동성 결핵으로 판단되는 병변은 없었다.

치료 및 경과: 입원 후 방사선학적 검사 및 안과 검진을 시행하였다. 우측 시력은 빛의 인지만 가능한 정도였고, 좌측 시력은 손의 움직임을 식별할 수 있을 정도였다. 안저 촬영에서 양측 시신경이 창백하고 양측 시신경유두가 창백하게 보이는 시신경 위축의 소견을 보이고 있었고(Fig. 1), 망막 신경 섬유층은 양측 모두 얇아져 있었다. 시야 검사에서는 양측 시야가 모두 제한되어 있었으나 우측이 더 심하게 진행된 상태였다(Fig. 2). 시신경 위축의 원인을 확인하기 위하여 입원 3일째에 뇌 자기공명영상 촬영을 시행하였다. 조영 증강 T1 강조 영상에서 안장위 수조에 전반적인 조영 증가 소견이 있었고, 양측 시신경로 및 교차 부위에 고신호 강도 및 변연부 조영 증가를 확인할 수 있었으며(Fig. 3A and 3B), 우측 눈 주위 지방에 결핵성 수막염으로 인한 염증 소견과 시신경이 위축된 소견을 확인할 수 있었다(Fig. 3C). 이상의 소견을 종합하여 결핵성 시신경교차 거미막염으로 인한 시신경 위축으로 진단하였다. 이미 시신경 위축이 진행되어 스테로이드는 효과가 미미할 것으로 판단하여 스테로이드는

추가적으로 사용하지 않았다. 항결핵제는 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아마이드, 레보플록사신을 사용하면서 외부병원에서 처음 뇌척수액에서 배양되었지만 약제 감수성 검사를 시행하지 않은 결핵균을 확보하여 GenoType[®] MTBDRplus assay (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany)를 시행하였고 그 결과에서 이소니아지드와 리팜핀에 내성을 보이는 유전자 변이가 관찰되지 않아 다제 내성에 의한 결핵성 수막염은 아니라고 판단하였다. 또한 구역 구토 등의 소화기 장애가 지속되어 피라진아마이드는 중단하였고 레보플록사신은 목시플록사신으로 변경하여 퇴원하였다. 퇴원 1개월 후 다시 구토가 악화되어 목시플록사신을 중단하였고, 입원 중에 외부에서 확인되었던 균주로 시행한 항결핵제 감수성 결과에서 모든 항결핵제에 감수성을 보이는 균주임이 외래 치료 중에 확인되어 이후 이소니아지드, 리팜핀 2제만 유지하여 총 12개월간 항결핵치료를 시행하였다. 퇴원 6개월 후 의

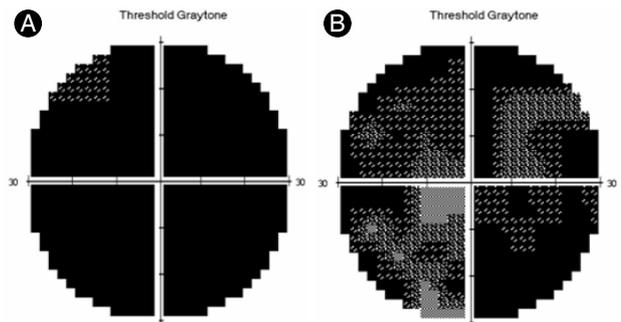


Figure 2. Visual field test of the (A) right and (B) left eyes of the patient. The visual field defect of the right eye is worse than that of the left eye.



Figure 3. Enhanced T1-weighted MRI of the patient's brain. (A) Coronal T1-weighted image. A diffuse enhancing lesion is observed in the suprasellar cistern (white arrows). (B) Axial T1-weighted image. A T1 hyperintense signal change and marginal enhancement are observed at the optic chiasm and the bilateral optic tract (white arrows). (C) Axial T1-weighted image. The periorbital fat of the right eye is not suppressed due to inflammation. Both optic nerves are atrophied (white arrows), though right optic nerve atrophy is more severe than left optic nerve atrophy.

래에서 확인한 시력은 우측은 이전과 마찬가지로 빛 인지만 가능한 상태였으나 좌측은 스넬렌시표를 이용한 시력 검사에서 0.6으로 호전되었다. 안저 촬영에서 여전히 양측 시신경이 위축되고 창백하게 보이나 좌측 시신경은 유두황반다발(papillomacular bundle)이 잘 보존된 상태여서 시력이 호전된 것으로 판단하였다. 경과관찰에서 시력이 호전되는 양상을 보여 탈리도마이드를 포함한 면역조절제(immune modulating drug)는 사용하지 않았다.

고 찰

시신경교차 거미막염은 전방 시신경로에 구후시신경염이 발생하거나 주변에 위치하는 구조물의 염증으로 인해 거미막 유착이 발생하여 시각장애를 일으키는 질환군으로 1929년 Balado와 Satanowski, Cushing, Holmes 등에 의해 처음 보고되었다[2]. 시신경교차 거미막염의 원인으로는 결핵, 신경낭미충증, 사르코이드증, 거미막밑출혈 등이 있다. 이 중 결핵성 시신경교차 거미막염은 주로 잠행성으로 발생하여 서서히 진행되는 양상을 보이지만 드물게는 돌연 발증을 보일 수 있고 실명에까지 이를 수 있다. 결핵성 시신경교차 거미막염의 실명의 기전은 압박, 허혈, 그리고 항결핵치료 중 모순 반응(paradoxical reaction) 등이 있다[3].

결핵성 시신경교차 거미막염의 진단은 임상 증상과 자기공명영상, 뇌척수액 배양 검사에서 결핵균 양성 반응 또는 중합효소연쇄반응 양성일 경우 진단할 수 있다. 시신경교차 거미막염을 의심할 수 있는 자기공명영상 소견은 시신경교차 주변부의 조영 증강으로, 이는 질병 특이적인 소견은 아니지만 조영 증강된 부위의 국소적인 염증 반응이 있음을 나타내어 거미막염의 존재를 추정할 수 있는 소견이다[4]. 시야 검사에서는 암점성(scotomatous) 또는 반맹성(hemianoptic) 시야 결손을 보일 수 있으나 가장 전형적인 소견은 동심성 수축(concentric contraction) 양상의 시야 결손이다[4]. 본 환자에서 우측 시야는 이미 시신경 위축이 심하게 진행되어 거의 실명 상태였으나 좌측 시야는 동심성 수축 양상을 보여 이에 부합한다고 판단하였다.

결핵으로 인한 시각 장애의 원인 중 가장 흔한 것은 항결핵약제(에탐부톨, 이소니아지드) 독성이며 그 외에는 시신경에 결핵균이 직접 침범하여 발생한 시신경염, 시신경교차 거미막염(optochiasmatic arachnoiditis), 맥락망막염(chorioretinitis),

시교차부위나 시신경로에 발생한 결핵종, 수두증과 뇌압 상승으로 인한 이차적인 시각 장애 등이 있다[5]. 따라서 결핵 환자에서 발생한 시각 장애가 있을 경우에 상기 원인 중 무엇에 기인한 것인지 모두 고려해 보아야 할 것이다. 이 중 에탐부톨 시신경 독성은 오직 작은 직경의 시신경 유두황반다발 축삭(small caliber papilla-macular bundle axons)만을 침범하는 점, 시신경 위축 현상이 에탐부톨 치료를 시작한 후 최소 2-5개월, 평균 8개월에 발생한다는 점, 자기공명영상에서 정상 소견을 보인다는 점 등의 특징을 보인다[6]. 본 환자의 경우에는 에탐부톨 치료를 시작한지 2개월 만에 시각 장애가 발생하였고 즉시 에탐부톨을 중단하였으나 중단 후 3개월이 지나 본원 내원 당시에 시행한 안저 촬영상 시신경 위축이 심하게 진행되어 있었던 점, 자기공명영상에서 시신경교차 부위의 조영 증강이 있었던 점 등에서 에탐부톨에 의한 시각 장애의 가능성은 낮다고 판단하였다. 한편 비교적 덜 알려져 있지만 이소니아지드 역시 시각 장애를 유발할 수 있는데, 이 경우 시력 저하, 색맹, 양이측반맹(bitemporal hemianopsia), 주시점맹점암점(centrocecal scotoma) 등을 나타낼 수 있다. 이는 이소니아지드를 중단할 경우 가역적이거나 중단하지 않을 경우에는 영구적인 시각 장애가 남기도 하는 것으로 알려져 있다[7]. 본 환자에서는 소화기 장애가 있어 약제 변경에 제한이 있었고 임상적으로 결핵성 시신경교차 거미막염에 합당하다고 판단하여 이소니아지드를 유지하면서 경과관찰하였다. 또한, 이소니아지드를 유지하면서 경과관찰 과정에서 시력이 호전된 점을 고려할 때 이소니아지드에 의한 시각 장애의 가능성은 낮다고 판단하였다.

결핵 환자를 1차 약제로 치료하는 도중 임상적으로 악화되었을 때, 1) 약물 순응도가 낮아서 발생할 수 있는 치료 실패 2) 역설적 반응 3) 다제 내성 결핵균에 의한 치료 실패의 감별이 중요하다[8]. 특히, 역설적 반응은 효과적인 결핵 치료를 시작한 이후에 임상적 또는 방사선학적으로 일시적으로 악화되는 현상으로 HIV 음성 환자에서 6-30%로 발생하는 것으로 알려져 있다[9]. 이러한 역설적 반응은 폐외결핵인 림프절 결핵, 흉막결핵, 중추신경계 결핵에서 좀더 빈번하게 관찰된다. 역설적 반응으로 확인되었을 때 스테로이드와 같은 면역억제제는 생명을 위협하는 심각한 상황에서 추가하는 것을 고려할 수 있다[10]. 우선 약물 순응도는 이 환자에서 문제가 없다는 것을 확인하였다. 그러나 뇌척수액에는 균의 양이 작기 때문에 균이 배양되지 않았다고 내성균

에 의한 치료실패가 아니라고 단정적으로 결론을 내리기는 어렵다. 그렇지만, 처음에 배양된 결핵 균주가 모든 약제에 감수성인 균주임을 증명하였고, 이러한 약제 감수성 결핵에서 3제 이상의 항결핵제로 치료하는 도중에 약제 내성이 유도되는 경우는 극히 드물며, 1차 약제를 사용하여 의식저하 등의 다른 신경학적인 이상소견이 지속적으로 호전되고 있었던 점 등을 고려한다면 다제 내성균에 의한 1차 약제의 실패보다는 역설적 반응의 가능성이 높다고 생각한다.

결핵성 시신경교차 거미막염의 치료는 아직 정립된 바가 없으나 항결핵제와 스테로이드의 병합 요법[3], 척수강 내 히알루산분해효소 주입[3], 미세수술 감압법[5], 보조적 탈리도마이드 치료법[5] 등이 시도된 바 있다. 탈리도마이드는 단핵구와 대식세포에서 항종양괴사 인자-알파(tumor necrosis factor-alpha)가 분비되는 것을 막아 강력한 항 염증 작용을 보이며 혈관 형성을 억제하는 특성도 가지고 있어 만성 육아종성 감염의 해소에 큰 역할을 보인다[5]. 실제로 스테로이드에 반응하지 않는 4명의 결핵성 시신경교차 거미막염 환자에서 탈리도마이드를 시도하여 시력 회복이 되었다는 보고가 있다[5]. 최근에는 강력하게 항종양괴사 인자-알파를 차단하는 항괴사인자 항체(anti-TNF monoclonal antibody)를 이용하여 스테로이드에 반응이 없는 결핵성 수막염 환자에서 성공적인 치료보고[10]가 있어 향후 스테로이드에 반응하지 않는 결핵성 시신경교차 거미막염 환자에서도 도움이 될 수 있는지 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

결핵성 시신경교차 거미막염은 결핵성 수막염의 드문 합병증으로 심각한 시각 장애를 유발할 수 있으나, 항결핵제를 사용하고 있는 도중에도 발생할 수 있고, 항결핵제에 의한 안독성 증상과 혼동될 수 있다. 저자들은 에탐부톨 독성에 의한 시각 장애로 오인되었던 결핵성 시신경교차 거미막염

을 경험하였으므로 결핵성 수막염으로 항결핵제 치료를 받고 있는 환자에서 시각 장애 증상을 보일 경우, 결핵성 시신경교차 거미막염의 가능성을 고려하여 뇌 자기공명영상 및 안과적 검사를 적극적으로 시행을 고려해야 할 것으로 생각한다.

중심 단어: 시신경교차 거미막염; 결핵성 수막염; 시각 장애; 에탐부톨 시신경 독성

REFERENCES

1. Jung DS, Oh YJ, Kwon KT, et al. Diagnostic validity of weighted diagnostic index scores for tuberculous meningitis in adults. *Korean J Med* 2008;75:316-321.
2. Iraci G, Galligioni F, Gerosa M, et al. Opto-chiasmatic arachnoiditis: a review of traditional neuroradiological diagnosis (82 cases, 1951-1976). *Acta Neurochir (Wien)* 1979;48:151-176.
3. Gourie-Devi M. Optochiasmatic arachnoiditis and neurotuberculosis: prognostic indicators and therapeutic strategies. *Neurol India* 2010;58:714-715.
4. Silverman IE, Liu GT, Bilaniuk LT, Volpe NJ, Galetta SL. Tuberculous meningitis with blindness and perichiasmatic involvement on MRI. *Pediatr Neurol* 1995;12:65-67.
5. Schoeman JF, Andronikou S, Stefan DC, Freeman N, van Toorn R. Tuberculous meningitis-related optic neuritis: recovery of vision with thalidomide in 4 consecutive cases. *J Child Neurol* 2010;25:822-828.
6. Fraunfelder FW, Sadun AA, Wood T. Update on ethambutol optic neuropathy. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:615-618.
7. Kulkarni HS, Keskar VS, Bavdekar SB, Gabhale Y. Bilateral optic neuritis due to isoniazid (INH). *Indian Pediatr* 2010;47:533-535.
8. Cho OH, Park KH, Kim T, et al. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect* 2009;59:56-61.
9. Cho OH, Park KH, Park SY, et al. Drug-resistant extrapulmonary tuberculosis. *Infect Chemother* 2011;43:258-261.
10. Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, Wallis RS. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. *Clin Infect Dis* 2008;47:e83-e85.