

급성 인간면역부전바이러스 감염증이 원인이었던 불명열 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실

신동현 · 김의석 · 박상원 · 김홍빈 · 김진욱 · 오명돈 · 최강원

A Case of Acute Retroviral Syndrome Presenting as a Fever of Unknown Origin

Dong Hyeon Shin, M.D., Ui Seok Kim, M.D., Sang Won Park, M.D., Hong Bin Kim, M.D.,
Jin Wook Kim, M.D., Myoung Don Oh, M.D., Kang Won Choe, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

We report a case of acute retroviral syndrome presenting as a fever of unknown origin. A 22-year-old man was admitted to the hospital because of fever. He had been well until 20 days earlier when he experienced fever and headache. Three days before admission diarrhea, vomiting, sore throat and myalgia developed. Physical examination revealed skin rash, and multiple lymphadenopathy. Acute human immunodeficiency virus (HIV) infec-

tion was confirmed by seroconversion. As the number of patients with HIV infection is increasing in Korea, acute retroviral syndrome should be included in the differential diagnosis of fever of unknown origin.

Key Words: Acute retroviral syndrome, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Fever of unknown origin (FUO)

서 론

증례

인간면역부전바이러스 (Human Immunodeficiency virus, HIV)에 감염된 이후에 나타나는 급성기 증세는 발열, 약간 발한, 피로감, 인후통, 피부발진, 전신성 임파절 증대, 신경학적 증세 등이며 이들을 급성 레트로바이러스 증후군 (acute retroviral syndrome)이라고 일컫는다¹⁻³⁾. 그러나 이러한 임상 증세는 HIV에 특이한 것이 아니므로 원인 진단을 못하는 경우도 있다.

저자들은 불명열로 의뢰된 환자에서 급성 HIV 감염을 확진하였다. 우리나라에서 HIV 감염자의 수는 계속 증가하고 있으므로 급성 레트로바이러스 증후군으로 병원을 찾는 환자도 점차로 늘어날 것이 예상된다. 저자들은 이 증례를 통해 우리나라에서도 불명열 환자를 볼 때 급성 HIV 감염을 감별해야 한다는 점을 강조하고자 한다.

22세 남자 환자가 고열을 주소로 내원하였다. 평소에 건강하였던 환자는 내원 20일 전부터 발열, 오한, 두통이 발생하였다. 3일 후에는 수양성 설사와 구토가 발생하여 다른 병원에 입원하였다. 혈액검사, 대장내시경 검사, 혈액 배양 등의 진단적 검사를 시행하였으나, 발열의 원인을 찾지 못하였다. 발열이 지속되어 경험적인 항생제를 투여 하였으나 열이 떨어지지 않았다. 환자는 발열 20일째에 서울대학교병원으로 전원되었다. 환자는 근육통과 인후통을 호소하였고, 설사나 구토는 없었다. 과거력 및 가족력에서 특기할 만한 사항은 없었다.

신체 검진에서 혈압은 120/80 mmHg이었고, 맥박수는 85회/분, 호흡수 20회/분, 체온 39.5 °C이었다. 의식은 깨끗했고, 반점상의 발진이 상, 하지, 몸통 및 얼굴에 퍼져 있었다. 혀는 말라 있었고, 인두 충혈과 치은 궤양이 관찰되었으며, 경부, 액와부, 서혜부에 압통을 동반한 림프절이 만져졌다. 흉부 청진에서 심음과 폐음은 정상이었다. 내원시 촬영한 흉부 방사선에서 이상소견은 없었고, 복부 초음파

접수 : 1998년 6월 30일, 승인 : 1998년 7월 24일
교신처자 : 오명돈. 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교병원 내과
Tel : 02)760-2238, Fax : 02)762-9662

검사에서 간, 비장 및 림프절은 커져있지 않았다. 검사 결과는 Table 1과 같았으며, 혈청검사에서 HBsAg, anti-HBs, Anti-HCV, VDRL, 형광항핵항체, 그리고 anti-dsDNA는 모두 음성이었다. 거대세포바이러스에 대한 IgM 항체 및 Ebstein-Barr virus의 viral capsid antigen에 대한 IgM 항체도 음성이었다. 요검사나 혈액배양검사는 정상이었다.

수액보충 등의 보존적인 치료를 내원 당일부터 하였으며, 제 6병일부터 체온이 정상화 되었고, 피부 발진도 소실 되었다. 제 8병일에 시행된 검사실 소견에서 말초혈액 백혈구 $6,300/\text{mm}^3$ (호중구 16%, 림프구 69%, 단핵구 13%), 혈색소 12.8 g/dl, 혈소판 $175,000/\text{mm}^3$, ALP 132 U/L, AST 172 U/L, ALT 345 U/L로 내원 당시와 큰 변화가 없었다. 제 15병일에 환자는 경부, 액와부 및 서혜부의 임파절 종대는 남아 있으나 압통은 없었고, 임상 증상이 호전된 상태로 퇴원하였다 (Figure 1).

HIV 감염의 진단

1. 항체검사

제 3병일에 시행한 HIV 항체는 양성이었다. 국립보건원에 의뢰하여 Western-Blot 검사를 실시한 결과 p24, gp160

에 대한 밴드가 검출되어 양성으로 확인되었다. 퇴원 후 2개월에 검사한 Western-Blot에서 p24, gp41, gp160/120에 대한 밴드가 검출되었다.

2. 항원검사

HIV-1 p24 core Profile ELISA kit (Dupont사)을 사용하여

Table 1. Hematologic and Laboratory Findings

	First Hospital Day	Fifteenth Hospital Day
Hemoglobin (g/dl)	12.2	12.8
White-cell count ($/\text{mm}^3$)	5,900	5,900
Differential count (%)		
Neutrophils	28	17.9
Lymphocytes	63	68.9
Monocytes	4	12.1
Atypical lymphocytes	5	
Platelet count ($/\text{mm}^3$)	128,000	175,000
ALP (U/L)	155	132
AST (U/L)	397	172
ALT (U/L)	322	345

ALP : Alkaline phosphatase,

AST : Aspartate aminotransferase

ALT : Alanine aminotransferase

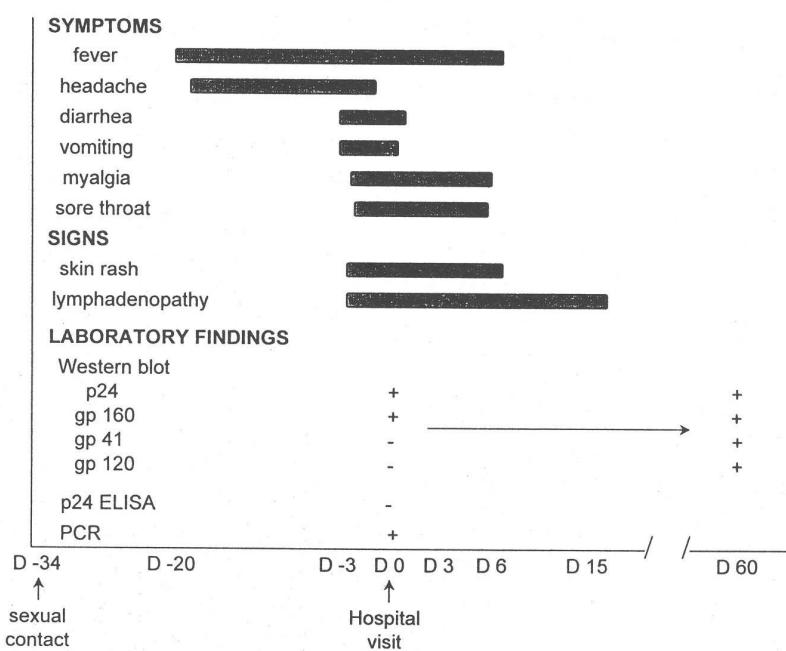


Figure 1. Clinical Course of the Patient.

PCR; Polymerase Chain Reaction, ELISA; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

p24항원을 측정하였으나 항원은 검출되지 않았다. 이 검사 kit의 검출한계는 0.001 ng/ml미만이다.

3. nested PCR을 이용한 HIV proviral DNA의 검출

환자의 말초혈액으로부터 분리한 림프구에서 nested PCR을 이용한 proviral DNA를 증폭하여 HIV에 해당하는 밴드를 확인할 수 있었다.

환자는 웃가게 점원이었다. 처음에 환자는 성접촉이나 정맥 마약 사용을 강력히 부인하였다. 그러나, 항체 양성 결과가 나온 다음에 다시 물어 본 결과 발열 약 2주 전에 성접촉을 가졌음을 고백하였다. 동성간의 성접촉이나, 정맥약물 남용력, 수혈받은 과거력은 없었다.

혈중 CD4+ 림프구의 수는 $560/\text{mm}^3$ (17%), CD8+ 림프구의 수는 $1900/\text{mm}^3$ (58%)이었다.

고 안

HIV에 노출된 후 2~6주에 나타나 증세는 매우 다양하여 급성 레트로바이러스 증후군이라 부른다^{1,5)}. 급성 레트로바이러스 증후군은 전체 감염자의 50~90%에서 나타나며^{6,7)}, 피부점막 병변, 인후통, 임파절 종대, 간, 비장 종대, 오심, 구토, 설사, 근육통, 관절통, 두통, 인구통, 신경학적 증상, 간기능 장애 등이 혼란 증세이다^{2,5)}. 이러한 증세는 평균 14~26일 정도 지속된 후 사라진다^{1,6)}. 감염성 단핵구증과 비슷한 증세 및 HIV에 노출된 병력이 진단의 실마리를 제공하지만^{1,4)}, 실제로 임상에서 급성 HIV 감염이 진단되는 경우는 단지 25%에 불과하다⁸⁾.

이 환자에게 나타난 증세는 발열, 오한, 두통, 인후통, 구토, 설사, 피부발진, 치은궤양, 암통을 동반한 전신성 임파절 종대, 근육통으로 비특이적인 전신증세였다. 이러한 증세와 말초혈액의 백혈구수는 정상 ($5,900/\text{mm}^3$)이면서 림프구 63%, 비전형 림프구 5%인 소견으로 우리는 급성바이러스 감염증을 의심하였다. 그러나 거대세포바이러스 및 EBV의 급성 감염증을 시사하는 혈청검사 결과는 음성이었다. 실제로 우리나라에서 거대세포바이러스나 EBV에 의한 일차 감염은 대부분 소아에서 일어나므로, 이 환자의 급성바이러스 감염증이 이런 바이러스에 의해 발생하였을 가능성은 매우 낮다고 생각하였다. 이것이 우리들이 HIV 감염을 의심한 이유이다.

급성 감염 후 항체가 생산될 때까지는 항체 검사로 급성 HIV 감염증을 진단할 수 없으며, 이 기간을 window period

라고 한다. Window period에 있는 HIV 감염을 진단하기 위해서는 바이러스배양, 항원검출, 핵산검출 등과 같은 검사가 필요하다. HIV p24항원의 검출은 민감도가 20~30%로 낮다. 바이러스배양 검사는 90~95%의 민감도를 보이나 시간이 많이 걸리는 단점이 있어 선별 검사로서는 부적합하다⁹⁾. HIV의 proviral DNA나 viral RNA를 검출하는 PCR은 민감도가 아주 높고 위양성의 가능성성이 있으나 window period에 있는 HIV 감염자를 찾아내거나, ELISA법에 의한 항체 검사는 양성이나 western-blot에는 “indeterminate”을 보이는 경우에 유용하다⁹⁾.

이 환자의 western blot 검사 결과는 처음에는 p24와 gp160에 대한 band가 검출되어 “indeterminate”였으나, 2달 후에는 p24, gp41, gp160/120에 대한 band가 모두 검출되어 양성이었다. Cooper 등은 감염후 24일 정도가 지난 후부터 항체가 나타나기 시작하며, 그 시기는 p24, gp41, p55와 gag 전구단백의 순서로 나타난다고 하였다¹⁰⁾. 또한, 다른 보고에서도 이들 항원에 대한 항체가 초기에 나타나며 점차 역전사효소에 대한 항체가 나타난다고 하였다. 따라서, 감염의 가능성성이 높은 환자인데 western blot 검사 결과가 “indeterminate”이면 나중에 다시 검사하여 확인해야 한다^{11, 12)}.

초기 HIV 감염의 진단이 중요한 이유는 감염자에게 의학적인 상담을 해주고, 다른 사람에게 HIV를 전파하지 않도록 예방하는 것이다. 또한, 초기에 HIV 감염환자를 강력한 항레트로바이러스 병합 요법으로 치료하면 효과를 극대화시킬 수도 있다^{13, 14)}.

우리 나라에서 HIV 감염자의 수가 해마다 증가하고 있다. 따라서 급성 레트로바이러스 증후군 환자가 진단이 되지 않은 채 불명열로 남을 가능성이 점차 높아진다고 하겠다. 그러므로, 불명열 환자를 진료할 때 급성 HIV 감염을 감별하는 것이 중요하다.

요약

저자들은 불명열로 입원한 환자에서 급성 HIV 감염을 진단하였다. 우리나라에서 HIV 감염 환자가 계속 증가하고 있으므로 급성 레트로바이러스 증후군을 보이는 환자가 불명열로 진단될 가능성도 높다. 그러므로, 불명열 환자를 진료할 경우에는 반드시 급성 레트로바이러스 증후군을 감별해야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donova B, Finlayson R, Barnes TG et al.: *Acute AIDS retrovirus infection. definition of a clinical illness associated with seroconversion.* Lancet 325:537-540, 1985
- 2) Tindall B, Barker S, Donovan B, Barnes T, Robert J, Kronenberg C et al.: *Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection.* Arch Intern Med 148:945-949, 1988
- 3) 최강원: 에이즈 임상증상과 진단. 대한의사협회지 40: 1559-1566, 1997
- 4) Kahn JO, Walker BD: *Current concepts: acute human immunodeficiency virus type 1 infection.* N Engl J Med 339:33-40, 1998
- 5) Niu MT, Stein DS, Schnittman SM: *Primary human immunodeficiency virus type 1 infection-review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections.* J Infect Dis 168:1490-1501, 1993
- 6) Sinicco A, Fora R, Sciandra M, Lucchini A, Caramello P, Gioannini P: *Risk of developing AIDS after primary acute HIV-1 infection.* J Acquir Immune Defic Synd. 6: 575-581, 1993
- 7) Keet IP, Krijnen P, Koot M, Lange JM, Miedema F, Goudsmit J: *Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters.* AIDS 7:51-57, 1993
- 8) Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L: *Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection.* Ann Intern Med 125:257-264, 1996
- 9) Davey RT, Lane HC: *Laboratory methods in the diagnosis and prognosis staging of infection with human immunodeficiency virus type 1.* Rev Infect Dis 12:912-930, 1990
- 10) Cooper DA, Imrie AA, Penny R: *Antibody response to human immunodeficiency virus after primary infection.* J Infect Dis 155:1113-1118, 1987
- 11) Lange JMA, Coutinho RA, Krone WJA, Verdonck LF, Danner SA, van der Noordaa J et al.: *Distinct IgG recognition patterns during progression of subclinical and clinical infection with lymphadenopathy associated virus/human T lymphotropic virus.* Br Med J 292:228-230, 1986
- 12) Centers for Disease Control: *Interpretation and use of the western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections.* MMWR 38:1-7, 1989
- 13) Ho DD: *Time to hit HIV, early and hard.* N Engl J Med 333:450-451, 1995
- 14) Kinloch-de S, Hirschel BJ, Hoen B, Cooper DA, Tindall B, Carr A et al.: *A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infections.* N Engl J Med 333:408-413, 1995