

Vacuolar Myelopathy가 동반된 후천성 면역결핍 증후군(AIDS) 환자 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 신경학교실*, 방사선학교실†

정지성 · 김상일 · 조유경 · 최수미 · 위성현 · 김양리 · 이광수* · 최규호† · 강문원

A Case of Vacuolar Myelopathy in Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Ji Sung Chung, M.D., Sang Il Kim, M.D., You Kyoung Cho, M.D., Sung Hun Wie, M.D.
Su Mi Choi, M.D., Yang Ree Kim, M.D., Kwang Soo Lee, M.D.*
Kyu Ho Choi, M.D.† and Moon Won Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Neurology, Department of Radiology†,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

The spinal cord is commonly affected site in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Even though the most common disease of the spinal cord is vacuolar myelopathy, there is no case report yet in Korea. We experienced a case of suspicious vacuolar myelopathy in a 33 year-old male patient with acquired immunodeficiency syndrome.

The patient presented with progressive paraparesis, gait disturbance, urinary difficulty, and the loss of sensation below thoracic spine 6~7 dermatome. Cerebro-

spinal fluid showed mild pleocytosis, increased protein level, and normal glucose content. The spine MRI showed extensive ill defined areas of increased signal intensity through the visualized lower cervical and thoracic spinal cord. Steroid therapy with antiretroviral drugs appeared to be ineffective to improve the symptoms of the patient. (Korean J Infect Dis 33:350~353, 2001)

Key Words : HIV, Vacuolar myelopathy, AIDS

서 론

에이즈(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 환자에서 신경학적 질환은 흔한 합병증이다¹⁾. 이러한 신경학적 질환들은 human immunodeficiency virus (HIV) 감염이 뇌 신경계에 직접적, 간접적 영향을 미쳐 원발적으로 발생하는 질환으로 인지기능, 운동, 행동기능의 장애를 가져오는 에이즈 치매 증후군(AIDS dementia complex)이 있고, 기회 감염이나 종양에 의하여 이차적으로 발생하는 질환으로 toxo-

plasmosis, cryptococcus 뇌수막염, 신경매독, 결핵성 뇌수막염, 그리고 림프종 등이 있다²⁾. 이러한 질환 중 에이즈 환자에서 척수에 생기는 가장 흔한 신경학적 질환으로 공포성 척수병증(vacuolar myelopathy)이 있는데, HIV와 연관된 공포성 척수병증(HIV associated vacuolar myelopathy)은 에이즈로 사망한 환자 부검상 20~55%를 차지하고 있음이 보고된 바 있다³⁾. 이 질환의 병리 기전 및 치료에 관해서는 확실히 밝혀진 바가 없으며 외국의 사례는 빈번히 보고되고 있으나³⁻⁵⁾, 국내에서는 아직까지 보고된 증례가 없다. 저자 등은 에이즈 환자에서 공포성 척수병(vacuolar myelopathy)이 동반된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

접수: 2001년 5월 23일, 승인: 2001년 6월 14일
교신저자: 강문원. 가톨릭대학교 강남성모병원 내과
Tel: (02)590-2782, Fax: (02)3477-9193
E-mail: infect@cmc.cuk.ac.kr

증 례

현병력 : 33세 남자 환자로 내원 한달 전부터 서서히 시작된 하지 마비를 주소로 내원 하였다. 환자는 한달 전부터 보행실조를 호소하였으며, 3주 전부터는 배뇨 장애를 보였다. 내원 1주일 전부터는 양하지의 근력 약화로 인한 보행 불가능 상태로 침상에 누워지냈으며 적절한 치료 및 검사를 받기 위해 본원에 입원하였다. 과거력상 환자는 8년 전 HIV 감염을 진단 받았으나 치료를 받지 않고 지냈고, 4년 전 고열, 호흡곤란, 구강 칸디다증으로 본원 방문하여 항진균제와 co-trimoxazole을 투여 받았다. 당시 CD4 양성 림프구는 $28/\text{mm}^3$ 였고 RNA copy 수는 2.2×10^5 였다. 환자는 Zidovudine, Lamivudine, Indinavir, 그리고 Ritonavir 등의 투여를 시도하였지만, lamivudine을 제외한 모든 약제에 대하여 구역, 구토 등의 부작용이 심하여 복용하지 못하고 결국 lamivudine만 투여 받게 되었다. 내원 4년 전과 2년 전에 대상 포진으로 입원 치료받았으며, 1년 전에는 구강 hairy leukoplakia 및 식도 칸디다증으로 치료받은 과거력이 있었다.

검사 소견 : 이학적 검사상 의식상태는 명료하였고 상지의 근력은 정상이었으나, 양 하지의 근력은 수축은 가능하나 능동적 관절운동은 불가능한 상태였다. 오른쪽 8번 흉추 체분절 이하, 왼쪽 6~7번 흉추 체분절 이하로 감각이 떨어져 있었으며, 양 하지의 심부 건반사가 항진되어 있었고, Babinski 반사가 관찰되었다. 말초 혈액검사에서 백혈구 $2,200/\text{mm}^3$, 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판은 $225,000/\text{mm}^3$ 이었다. 세포 면역 검사에서 CD4 양성 림프구는 $4/\text{mm}^3$, CD8 양성 림프구는 $170/\text{mm}^3$ 으로 CD4/CD8은 0.02였다. 생화학 검사 및 요 검사 결과는 정상이었다. 뇌척수액 검사상 척수액은 맑고 투명하였으며, 뇌척수액 압력은 18 mmH₂O, 백혈구 $6/\text{mm}^3$, 적혈구 $250/\text{mm}^3$, 단백 88 mg/dL, 당 53 mg/dL, VDRL 검사 음성, cryptococcus 항원 음성, india ink 검사 음성, Varicella zoster virus IgM 항체 음성, Herpes simplex virus IgM 항체 음성, Cytomegalovirus IgM 항체 음성, 항산균(acid-fast bacilli) 도말검사 음성, 결핵 중합효소 연쇄반응(PCR)검사 음성이었다.

척수 자기공명영상에서 7번 경추부터 8번 흉추에 걸쳐 sagittal T2-weighted 영상에서 signal intensity가 다발성으로 증가하였고, axial T2-weighted 영상에서 강한 결절성 음영이 척수의 말초 부위로 관찰되었다(Figure 1).

치료 및 경과 : 환자의 임상증상 및 방사선학적 검사결과로 보아 vacuolar myelopathy가 의심되어 3일간 스테로이드

(Solumedrol 1.0 g/일)로 치료한 후 7~8번 흉추 체분절 부위의 감각 기능에 약간의 호전을 보였다. 그러나 양 하지의 마비증상은 호전을 보이지 않았으며, 배뇨장애도 호전되지 않았다. 약제내성을 고려하여 투여 중이던 Lamivudine은 중단하고, Efavirenz 600 mg, Nelfinavir 2,250 mg, Didanosine 400 mg을 투여하였다. 한달 후 CD4 양성 림프구는 $76/\text{mm}^3$, CD8 양성 림프구는 $587/\text{mm}^3$ 로 증가하였다. 그러나 환자의 모든 증상은 호전되지 않은 상태로 퇴원하였다.

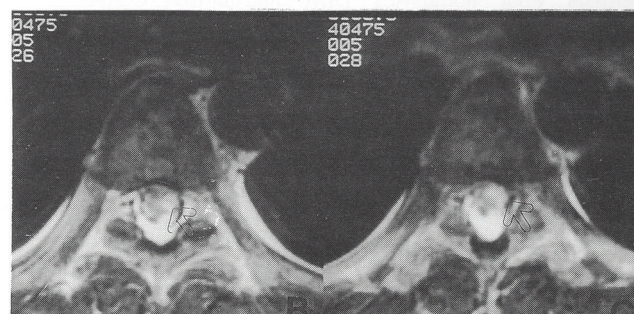


Figure 1. (A) Sagittal T2-weighted image shows multifocal high signal intensities in the mid-thoracic spinal cord (black arrow). (B) and (C) Intramedullary high signal intensities are again seen on axial T2-weighted images (open arrow).

고 찰

HIV 연관 공포성 척수병증(HIV associated vacuolar myelopathy)은 에이즈 환자에서 척수에 발생하는 신경학적 질환 중 가장 흔하며, 드물게는 급성 척수염(acute myelitis)을 발생시키기도 한다⁴⁾. 공포성 척수병증은 대개 점진적으로 수주에서 수개월에 걸쳐 경직성 하지마비를 가져오는데 임상 증상으로는 하지근력 약화, 상부 운동 신경계 징후(upper motor neuron signs), 배뇨 곤란 등이 있으며 남자에게 있어서는 발기 부전의 증상이 있다⁵⁻⁷⁾. 감각마비, 따끔따끔한 감각 등이 하지에 올 수 있으나 그 증상이 경미하며, 진동감각 및 관절 유지 감각의 상실이 흔하고 심한 경우에는 보행 실조가 동반된다. 통증 및 온도감각은 대개 잘 보존되고 이러한 감각이 상실되었을 경우 신경병증을 의심해야 한다⁸⁾.

공포성 척수병증의 조직학적 소견은 척수 해면체 형태의 변성을 보이면서 수초내(intramyelin)와 축삭외(periaxonal)의 공포(vacuole)들이 관찰되는데, 공포내에는 대식세포가 들어 있고 이러한 공포는 수초삭(myelin sheath)의 부종으로 인하여 발생한다⁹⁾. 병변은 측후주(lateral, posterior column)에서 주로 관찰되고¹⁰⁾, 초기에는 대칭적이나 질환이 진행할수록 비대칭적이 된다. 흉부의 중, 하부 척수 분절이 가장 호발하는 부위이나 흉수의 다른 부위나, 경수 및 드물게는 요수 부위에서도 관찰된다⁴⁾.

공포성 척수병증(vacuolar myelopathy)의 병리 기전은 확실히 밝혀져 있지 않고, HIV의 직접적 영향을 밝히기 위하여 많은 연구가 이루어졌음에도 대부분의 연구에서 직접적인 증거는 아직 발견하지 못하고 있다⁵⁾. 공포내의 대식세포들은 대개 인터페론이나, interleukin-1, 종양 파괴 인자(tumor necrosis factor)들을 분비하면서 수초에 영향을 주게 된다^{11, 12)}. 또한 확실한 병리기전이 밝혀져 있지는 않으나 바이러스나 이러한 cytokine에 의해 유도되는 대사성 과정에 의해 백질이 공포성으로 변하는 것으로 여겨지고 있다¹³⁾. 공포성 척수병증의 병리학적인 소견은 비타민 B12 부족 때 나타나는 변성과 비슷하다. 즉 cobalamine은 methionine 합성시 보조 효소로서 작용하며 methionine은 S-adenosine-methionine으로 전환하여 신경계에서 주요 methyl군으로서 작용하고, methylation은 수초의 형성과 복구, 핵산 대사에 필수적이다¹⁴⁾. 이외에도 인터페론이나, interleukin-1, 종양 파괴 인자(TNF- α) 등이 methylation 전환을 방해한다¹¹⁾. 에이즈 환자에서는 바이러스 감염에 의하여 대식 세포가 활성화되어 이러한 cytokine들이 분비되고 궁극적으로 수초가 공포

화 되고 파괴되는 것으로 알려져 있다. 진단은 대개 전형적인 증상과 신경학적 검사로 진단한다. 자기공명영상은 정상으로 보이거나 T2 영상에서 강한 signal intensity를 보이기도 한다^{15, 16)}. 뇌척수액 검사에서는 대개 정상이거나 세포가 20/mm³ 미만으로 증가한다. 유발전위 검사 등을 시행해보면 임상 증상이 나타나기 이전에 체감각 유발전위에 이상을 보여 조기 진단에 도움이 될 수 있고, 이러한 검사로 병의 진행 정도를 추적 관찰 할 수도 있다¹⁷⁾.

본 환자의 경우 1996년도부터 수차례의 기회감염으로 입원한 과거력이 있는 상태로 최근 다른 기회감염의 증상이나 척수 종양 등의 증거가 없는 상태에서 특징적인 임상 증상이 수주에 걸쳐 점진적으로 진행하였으며, 척수액 검사상 herpes simplex virus와 varicella zoster virus의 IgM 항체 음성 및 다른 세균감염의 증상이 없으며, 자기공명 T2-weighted 영상에서 척수분절에 연속적으로 signal이 증가하여 에이즈 환자에서 발생한 공포성 척수병증(vacuolar myelopathy)에 합당한 것으로 사료되었다. Santosh 등은 AIDS 환자 38명의 사후 척수 생검결과와 자기공명영상 검사를 비교한 연구에서 자기공명영상을 이용하여 AIDS 환자의 척수에 침범한 병변 중 공포성 척수병증은 CMV 척수병증이나 lymphoma 등의 다른 질환과 감별이 가능하다는 보고를 하였다¹⁸⁾. 감별점으로 공포성 척수병증에서는 T2-weighted 영상에서 신호가 증가되고, 대개의 경우 양측성으로 대칭을 이루며, 연속적인 척수분절의 병변이 관찰되는 점 등이 다른 질환과 구별되며¹⁸⁾, 감별해야 할 질환으로는 human T-lymphotrophic virus type I 또는 II (HTLV I, II), cytomegalovirus, herpes simplex virus type 2, toxoplasma, 결핵, 매독, 림프종 등에 의한 척수병이 있다⁴⁾.

치료로는 뚜렷하게 효과적인 약제는 없는 것으로 최근까지 알려져 있다. 또한 항바이러스 제제 중 어느 것도 증상의 완화나 질환 자체의 진행 정도를 느리게 한다는 보고는 없었다. 비타민 B12 부족 증에 의한 아급성 척수변성과 공포성 척수병과의 병리학적인 유사성으로 인하여 비타민 B12 투여를 시도하였으나 큰 성과는 없는 것으로 보고되었고¹⁹⁾, 스테로이드나 정맥 감마 글로불린 치료도 효과가 없었다⁷⁾. 반면 trans-methylation 대사에 이상이 있다는 가설에 근거하여 L-methionine 고용량(6 g/일, 하루 2회 분할)을 경구로 투여한 환자에서 임상적, 신경 생리학적으로 질환의 호전을 보였다는 보고가 있으나²⁰⁾ 더 연구가 필요하다. 대증적 치료제로 항경직성 약제인 baclofen이나 tizanidine이 질환이 진행된 경우에 종종 쓰여지고 있다. 빈뇨 및 요실조에는 항콜린성 약물을 투여하여 도움을 얻을 수 있고, 물리치료는

심한 경직에 효과적일 수 있다²¹⁾. 본 환자에서도 일시적으로 고용량의 스테로이드 치료를 시도하였으나, 감각 증상만이 경미한 호전을 보였을 뿐 양하지 마비는 스테로이드 치료나 항바이러스 제제 치료에 반응하지 않았다.

요 약

HIV로 진단되어 치료 중이던 33세 남자환자가 점진적인 양 하지의 근력 약화로 인한 보행 실조 및 감각이상, 그리고 배뇨 장애로 내원 하였다. 내원하여 시행한 척수 자기공명영상 검사상 경부와 흉부에 걸쳐 연속적으로 자기공명 신호가 강하게 증가되었고, 이학적 검사 및 혈액학적 검사상 다른 기회감염이나 종양의 증거는 없었다. 환자는 임상증상 및 척수 자기공명영상 검사상 공포성 척수병(vacuolar myelopathy)으로 진단되었고, 스테로이드 및 항 바이러스제제를 사용하였으나 임상증상의 호전은 보이지 않았다. 공포성 척수병은 에이즈 환자에서 척수 질환 중 흔한 것으로 되어 있으나, 국내에서 보고된 바가 없어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Snider WD, Simpson DM, Nielson S, Gold JW : Neurological complications of the acquired immune deficiency syndrome : analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 14:403-418, 1983
- Price, Richard W : Neurological complications of HIV infection. *Lancet* 348:445-452, 1996
- Artigas J, Grosse G, Niedobitek F : Vacuolar myelopathy in AIDS. A morphological analysis. *Pathol Res Pract* 186:228-237, 1990
- Alessandro DR : Diseases of the spinal cord in human immunodeficiency virus infection. *Semin in neurol* 19: 151-155, 1999
- Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD : Vacuolar myelopathologically resembling subacute combined generation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 312:874-879, 1985
- Yarchoan R, Berg G, Brouwer P : Response of immunodeficiency virus associated neurological disease of 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Lancet* 1:132-135, 1987
- Alessandro DR, Tagliati M, Danisi F, Dorfman D, Moise J, Simpson DM : L Methionine for AIDS-associated vacuolar myelopathy. *Neurology* 51:266-268, 1998
- Dal Pan GJ, Glass JD, McArthur JC : Clinicopathologic correlation of HIV-1 associated vacuolar myelopathy : An autopsy based case-control study. *Neurology* 44:2159-2164, 1994
- Tan SV, Guiliff RJ, Scaravilli F : AIDS-associated vacuolar myelopathy. Amorphometric study. *Brain* 118:1247-1261, 1995
- Budka H : Human immunodeficiency virus envelope and core proteins in CNS tissues of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Neuropathol* 16: 317-331, 1990
- Tyr WR, Glass JD, Baumrind N, McArthur JC, Griffin JW, Becker PS, et al. : Cytokine expression of macrophages in HIV-1-associated vacuolar myelopathy. *Neurology* 43:1002-1009, 1993
- Tan SV, Guiloff RJ, Henderson DC, Gazzard BG, Miller R : AIDS-associated vacuolar myelopathy and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha). *J Neurol Sci* 138: 133-144, 1996
- Rosenblum M, Scheck AC, Cronin K, Khan A, Paul M, Price RW : Dissociation of AIDS-related vacuolar myelopathy and productive HIV-1 infection of the spinal cord. *Neurology* 39:892-896, 1989
- Scott JM, Molly AM, Kennedy S, Weir DG : Effects of destruction of transmethylation in the central nervous system : An animal model. *Acta Neurol Scand* 154:27-31, 1994
- Barakos JA, Mark AS, Dillon WP, Norman D : MR imaging in acute transverse myelitis and AIDS myelopathy. *J Comput Assist Tomogr* 14:45-50, 1990
- Sartoretti SS, Blattler T, Wichmann W : Spinal MRI in vacuolar myelopathy, and correlation with histopathological findings. *Neuroradiology* 39:865-869, 1997
- Pierelli F, Garruba C, Tilla G : Multimodal evoked potentials in HIV-1-seropositive patients : Relationship between the immune impairment and the neurophysiological function. *Acta Neurol Scand* 93:266-271, 1996
- Santosh CG, Bell JE, Best JJ : Spinal tract pathology in AIDS : Postmortam MRI correlation with neuropathology. *Neuroradiology* 37:134-138, 1995
- Keibutz KD, Giang DW, Schiffer RB, Vakil N : Abnormal vitamin B12 metabolism in human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 48:312-314, 1991
- Dal Pan GJ, Berger JR : Spinal cord disease in human immunodeficiency virus infection. In : Berger JR, Levy RM, eds. *AIDS and the nervous system*, 2nd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven 173-187, 1997
- Sharer LR, Dowling PC, Michaels J, Cook SD, Menonna J, Blumberg BM, et al. : Spinal cord disease in children with HIV-1 infection. A combined molecular biology and neuropathology study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 79:611-619, 1990