

후천성 면역 결핍증 환자에서 조직생검으로 확진된 진행성 다발성 백질뇌병증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실*, 에이즈 연구소†

이중민* · 박윤선* · 최석훈* · 한상훈* · 진범식* · 신소연* · 최준용* · 이꽃실* ·

박윤수* · † · 조정호* · † · 장경희* · † · 송영구* · † · 김준명* · †

A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient with Acquired Immune Deficiency Syndrome

Jung Min Lee, M.D.*, Yoon Seon Park, M.D.*, Suk Hoon Choi, M.D.*, Sang Hoon Han, M.D.*, Bum Sik Chin, M.D.*,
So Youn Shin, M.D.*, Jun Yong Choi, M.D.* · †, Kkot Sil Lee, M.D.* · †, Yoon Soo Park, M.D.* · †

Cheong Ho Cho, M.D.* · †, Kyung Hee Chang, M.D.* · †, Young Goo Song, M.D.* · † and June Myung Kim, M.D.* · †

Department of Internal Medicine* and AIDS Research Institute†, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In Korea, as the prevalence of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) increases, various opportunistic infections are becoming a problem. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is postulated to be associated with impaired cellular immunity and can be more frequently encountered these days primarily due to increasing incidence of AIDS. Neurologic deficits and brain imaging study together strongly suggest PML, but confirmatory diagnosis can be made only by cerebrospinal fluid study or tissue biopsy. In Korea few cases of confirmed PML in AIDS patients have been reported, and herein we offer our experience of a case of PML who underwent brain biopsy for confirmative diagnosis.

Key Words : Progressive multifocal leukoencephalopathy, AIDS, HIV

서론

우리나라에서도 후천성 면역 결핍증(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)의 유병률이 높아지면서 이에 따라 여러 가지 기회질환의 발생이 문제가 되고 있다. 진행성 다발성 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)은 세포 면역의 장애와 연관되는 질환으로 전세계적으로 1980년대 이후 AIDS의 유병률이 증가하면서 발생률이 증가하였다(1). PML은 임상적 소견과 함께 두부 자기공명영상으로 강력히 의심할 수 있지만, 확진을 위해서는 뇌조직 생검이나 뇌척수액의 분자생물학적 검사가 필요하다. 외국의 활발한 확진 검사에 비

해, 국내에서는 조직 생검으로 확진된 경우가 2예 있고(2) 방사선 검사를 통해 임상적으로 PML을 진단한 경우가 5예 있을 뿐이며(3-5) 치료에 따른 임상경과에 대한 보고는 없었다. 이에 저자들은 뇌조직 생검을 통해 후천성 면역 결핍증 환자에서 발생한 PML을 확진하였고 양호한 치료 경과를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

45세 남자 환자가 4개월 전부터 진행된 좌측 근력 저하를 주소로 입원하였다. 과거력 상 5년 전에 한차례 의식 소실이 있었으나 이후에는 특별한 이상 소견 없이 지내왔으며, 1년 전 폐결핵 진단 받고 1년간 항결핵 치료를 받은 후 완치판정을 받았다. 4개월 전부터 좌측 상하지의 근력 저하가 진행되어 타병원에서 검사하였으나, 근력 저하의 원인을 찾지 못하던 중, HIV 감염자로 진단되어 본

접수: 2003년 8월 3일, 승인: 2004년 2월 4일
교신저자: 김준명, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02)361-5431, Fax: 02) 393-6884
E-mail: jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

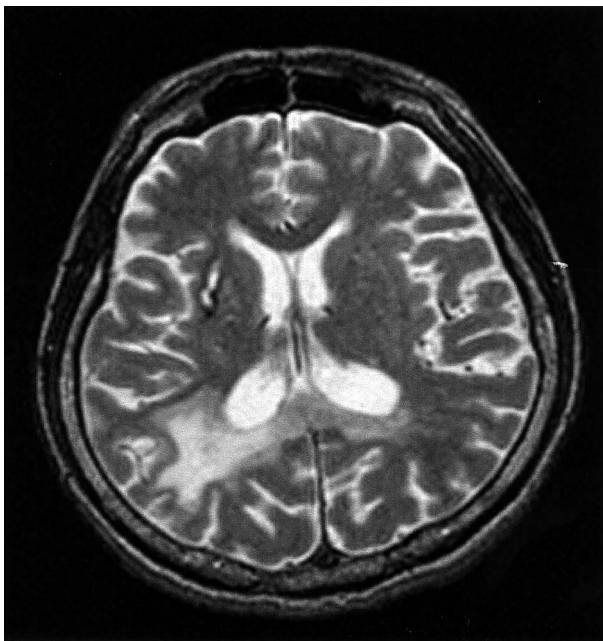


Figure 1. Brain MRI. Increased signal intensity is shown in white matter of right parietal lobe on T2 weighted image. Corpus callosum seems to be involved.

원으로 전원되었다. 문진상 두통, 구토 또는 발열 증상은 없었고 경도의 호흡곤란, 오심 및 좌측 근력 저하가 있었다. 이학적 검사상 활력 징후는 정상이었으며 만성 병색을 보였고, 의식은 명료하였다. 피부 긴장도는 다소 감소한 상태였고 결막은 창백하지 않았다. 경부의 임파선은 촉진되지 않았으며 경부강직은 없었고 호흡음은 깨끗하였다. 심음은 규칙적이었고 심잡음은 청진되지 않았다. 복부는 부드러웠고, 압통은 없었으며 간, 비장이나 종괴는 촉진되지 않았다. 신경학적 검사상 좌측 상하지의 근력저하가 근위부에서 Grade III/IV, 원위부에서 Grade I/V로 감소되어 있었으며, 감각 장애는 없었다.

말초혈액 검사상 백혈구 $4,240/\text{mm}^3$ (중성구 29%, 림프구 46%, 호산구 11%), 혈색소 11.3 g/dL, 혈소판 $282,000/\text{mm}^3$ 이었고, CD4^+ T 림프구 $128/\mu\text{L}$, CD8^+ T 림프구 $1,218/\mu\text{L}$, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 비율 0.1, HIV RNA PCR 3,150 copies/mL, $\beta 2$ -microglobulin 3.43 mg/L, CMV IgM 항체 음성, VDRL 음성이었다. 뇌척수액 검사에서 백혈구 $0/\mu\text{L}$, 단백 74 mg/dL, 당 53 mg/dL (혈청 110 mg/dL), CMV IgG 항체는 양성, HSV, VZV 항체는 음성, toxoplasma IgM 항체는 음성이었고, 세균 배양 및 그람 염색, 항산균 염색 및 배양 검사 모두 음성이었다. 두부 자기공명영상 T2 강조영상에서 우측 두정엽의 백색질에 고신호강도가 관찰되었고(Figure 1) PML, 림프종, 에이즈 뇌병증 등을 감별하기 위해 입체정위(stereotactic) 뇌생검을

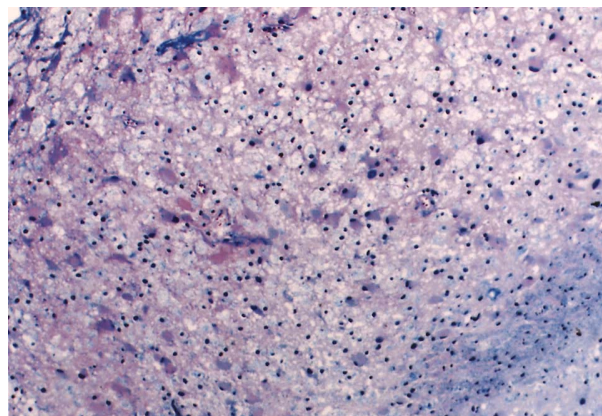


Figure 2. Brain biopsy. As a whole, only the right lower corner stains blue, which means diffuse demyelination. There is increased proliferation of hypertrophic astrocytes (Luxol fast blue stain, $\times 200$).

시행하였다. 뇌생검 조직 검사상 비대 별아교세포(hypertrophic astrocyte)의 증식 및 수초탈락(demyelination) 소견이 보여(Figure 2), PML을 확진한 후 azidothymidine, lamivudine, nelfinavir를 투여하며 강력한 항레트로바이러스 치료(highly active antiretroviral therapy, HAART)를 시작하였고 현재 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

PML은 1958년에 처음으로 백혈병 환자에게서 알려졌다. 이후 만성 육아종질환 또는 면역저하상태가 유지되는 이식 환자, 항암 치료 중인 환자에서 간혹 발병함으로써 세포면역결핍이 병의 발병기전에 관련되어 있음이 밝혀졌고, 1971년에 polyomavirus의 일종인 JC 바이러스(JCV)가 원인균으로 규명되었다. 간헐적으로 보고되던 PML은 1980년대 AIDS가 창궐하면서 발생률이 증가하였고, 이전에 PML 원인 질환의 4%를 차지했던 AIDS는 이제 85%로 크게 높아졌다(1). 혈청학적 검사에 의하면 성인의 80%가 JCV에 감염된 적이 있으며 처음에 편도에서 감염되어 신장, 중추신경계, 말초림프구에서의 잠복기를 거치고, 세포면역결핍의 상태가 되면 JCV가 재활성화되어 결국 PML이 발병하는 것으로 알려져 있다(6).

PML은 신경학적 증상과 함께 두부 자기공명영상 T2 강조영상에서 백색질을 주로 침범하여 고강도 신호를 보이는 특징적 소견을 관찰함으로써 임상적으로 진단이 가능하지만, HIV 뇌병증 및 림프종 등의 다른 신경학적 병변과의 감별을 확진하기 위해서 전통적으로 뇌조직 검사를 시행하였다. 병리소견상 비정상적으로 커진 희소돌기아교세포 핵(oligodendroglial nucleus)과 기괴하고 비대한

별아교세포(bizarre enlarged astrocyte)와 동반된 수초탈락 병변이 보이며, 주변의 탈락된 수초를 탐식하는 대식세포도 흔히 관찰되는 것으로 PML을 진단한다(1,6).

본 증례에서도 두부 자기공명영상에서 비전형적인 병변이 관찰되어 PML, HIV 뇌병증 및 림프종을 감별 진단해야 했으며, 조직생검을 통해 광범위한 수초탈락 및 별아교세포의 증식이 나타나 PML을 진단할 수 있었다. 실제로 일부 저자들은 조직 검사의 필요성을 주장하였으며, Gildenberg 등(7)이 AIDS 환자 250명에서 뇌조직 검사를 시행한 보고에 의하면 중앙이 88%로 가장 많았고 두번째로 많은 질환이 73%의 PML이었으며, 주목할 사실은 81%에서 수술 전 영상 검사의 진단과 수술 후 병리 진단이 달랐다는 것이다.

한편 PML은 잠복기의 JCV가 재활성되어 나타난다는 것에 착안하여, 바이러스가 복제할 때 생성되는 DNA를 측정하는 분자생물학적 검사를 통한 진단법이 시도되었다. 1994년 Weber 등(8)이 28명의 PML 환자(이중 24명이 AIDS 환자)와 82명의 non-PML HIV 감염자의 뇌척수액을 천자하여 JCV DNA에 대해 PCR을 시행하였는데, PCR 검사의 민감도는 JC 26/29 primer를 사용했을 때 43%, JC 36/39 primer를 사용했을 때 82%로 나왔으며, 특이도는 100%로 나와 PML 진단에 있어서 PCR 방법의 유용성을 주장하였다.

다른 보고에 의하면 JC 바이러스의 주구조단백(major structural protein)인 VP1에 대한 뇌척수액내 항체를 측정하여 임상적 및 방사선적으로 진단된 18명의 PML 환자(이중 17명이 AIDS)와 31명의 다른 신경계 질환의 환자(non-AIDS 환자)를 비교했을 때 antibody specific index (ASI)를 이용하면 18명의 PML 환자 중 14명이 양성으로 나와 민감도는 78%이며, 31명의 다른 신경계 환자는 30명이 음성으로 나와 특이도도 높은 것으로 보고하였다(9).

이후에도 분자생물학적 검사의 유용성 및 가치를 높게 평가한 보고가 이어졌으며(10), 최근에는 뇌척수액 JCV DNA의 정량적 측정을 통해 병의 진행, 예후 및 생존율 등과 연관시키려는 연구가 진행 중이다. 진단 도구로써의 가치를 평가하기 위한 이전의 연구들 중, 위음성으로 나온 경우를 분석해 보았을 때 너무 일찍 척수천자를 하였으며 이후 순차적으로 더 천자를 해서 JCV DNA의 양을 분석해 보니 다시 양성으로 나와 정량적 관계에 대한 연관이 제시되었다. 1998년에 12명의 PML 환자를 대상으로 한 논문에서 JCV 양과 생존율은 유의한 음의 상관관계가 입증되었으며($P<0.1$, $P=0.11$), 한 번의 검사결과가

예후에 대한 수치로서의 가치가 있을 것으로 평가되었다(11). 이외의 다른 연구에서도 JCV DNA 양과 임상양상 간의 관계에 유의성은 밝혀졌으나, 영상 검사에서 계산한, 손상받은 뇌의 양과 JCV DNA의 양에는 유의성이 없는 것으로 나타났다(12).

보고자마다 차이가 있지만 PML의 예후는 생존기간이 진단 후 평균 6개월 정도로 아직 비관적이다(1). 그러나 HAART의 도입으로 생존기간의 연장이 보고되고 있으며, Dworkin 등(13)이 415명의 PML 환자를 후향적으로 연구한 바에 의하면 단백분해효소 억제제가 포함된 항레트로바이러스 치료를 받은 환자군의 6개월 생존율이 68%로서 단백분해효소 억제제가 포함되지 않은 항레트로바이러스 치료를 받은 환자군의 21%, 항레트로바이러스 치료를 받지 않은 환자군의 10%와 비교하면 큰 차이가 있었다. 또한 $CD4^+$ T 림프구 수치가 0.20×10^9 cells/L를 기준으로 이보다 감소하면 생존율도 낮은 것으로 알려졌다. 본 증례의 환자도 현재까지 특별한 문제 없이 외래 추적관찰 중으로서, PML 진단 당시 $CD4^+$ T 림프구 수치가 0.20×10^9 cells/L 이상이었고 단백분해효소 억제제가 포함된 항레트로바이러스 치료를 받고 있어 앞의 연구결과들을 뒷받침한다고 볼 수 있다.

한편, herpes virus에 항바이러스 효과가 입증된 cidofovir의 PML 치료 효과에 대한 연구도 진행 중이다. Polyomavirus에 대해 *in vitro* 상 매우 강력한 억제제로 알려졌으며, 실제로 HAART로 치료 중에도 임상 증상이 악화된 PML이 cidofovir를 추가해서 호전된 경우가 보고되었다(14).

국내에서는 1985년에 처음으로 HIV 감염자가 진단된 이후, HIV 감염과 연관된 PML은 7예 있는 것으로 보고되었다. 이 중에서 Jeong 등(2)이 보고한 2예는 조직검사 및 분자생물학적 검사를 같이 시행하여 PML을 확진하면서 동시에 JCV의 유전형이 유럽형인 type 2이었음을 밝혔다. 나머지 5예에서는 방사선 검사를 통한 임상적 진단이었고 확진은 아니었다.

본 환자는 뇌조직 생검을 하여 PML을 확진하였고 HAART를 받으며 18개월간 특별한 문제 없이 외래 추적관찰 중이다. PML 진단 후 생존 기간이 평균 6개월이라는 점을 보았을 때 본 환자는 HAART에 의한 치료효과가 좋은 것으로 생각된다.

향후 우리나라에서 HIV 감염자가 더 늘면서 PML의 발생률도 증가할 것을 고려할 때, PML이 의심되면 방사선 검사 후 분자생물학적 검사 혹은 조직검사를 통한 적극적인 확진 검사가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

세포면역결핍 상황에서 병발하는 진행성 다발성 백질 뇌병증은 후천성 면역결핍증의 유병률이 증가하면서 그 발생률 또한 같이 증가하고 있다. 진단을 위해서는 임상 양상과 방사선 검사에 추가해서 뇌척수액의 분자생물학적 검사 또는 뇌조직 검사를 시행하여야 한다. 본 예는 뇌생검을 통해 진행성 다발성 백질뇌병증이 확진되었으며 항레트로바이러스 치료 후 양호한 경과를 보였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Manji H, Miller RF: *Progressive multifocal leukoencephalopathy: progress in the AIDS era. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:569-571, 2000
- 2) Jeong BH, Jin JK, Choi EK, Kim YH, Choi KW, Oh MD, Shin KC, Kim YS: *Detection of JC virus type 1 in peripheral lymphocytes, brain, and cerebrospinal fluid from two Korean AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Intervirology* 45:9-100, 2003
- 3) 최강원, 오명돈, 박상원, 김홍빈, 김의석, 강성욱, 최희정, 신동현: 인간면역부전바이러스에 감염된 환자들의 기회 감염증 및 악성종양. *감염* 30:507-515, 1998
- 4) 김준명, 조균제, 홍성관, 정주섭, 장경희, 김창오, 박운수, 조정호, 김효열, 최영화, 송영구: 국내 HIV 감염/AIDS의 역학적 및 임상적 양상. *대한내과학회지* 61:355-364, 2001
- 5) Kim HJ, Kim SY, Lee KB, Lee KW, Oh MD, Choe KW: *Neurologic complications of human immunodeficiency virus-type 1 infection. J Korean Med Sci* 18:149-157, 2003
- 6) Sabath BF, Major EO: *Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy. J Infect Dis* 186:180-186, 2002
- 7) Gildenberg PL, Gathe JC, Jr., Kim JH: *Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. Clin Infect Dis* 30:491-499, 2000
- 8) Weber T, Turner RW, Frye S, Ruf B, Haas J, Schielke E, Pohle HD, Luke W, Luer W, Felgenhauer K: *Specific diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy by polymerase chain reaction. J Infect Dis* 169:1138-1141, 1994
- 9) Sindic CJM, Trebst C, Van Antwerpen MP, Frye S, Enzensberger W, Hunsmann G, Luke W, Weber T: *Detection of CSF-specific oligoclonal antibodies to recombinant JC virus VP1 in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neuroimmunol* 76:100-104, 1997
- 10) Matsiota-Bernard P, De Truchis P, Gray F, Flament-Saillour M, Voyatzakis E, Nauciel C: *JC virus detection in the cerebrospinal fluid of AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy and monitoring of the antiviral treatment by a PCR method. J Med Microbiol* 46:256-259, 1997
- 11) Taoufik Y, Gasnault J, Karaterki A, Pierre Ferey MP, Marchadier E, Goujard C, Lannuzel A, Delfraissy JF, Dussaix E: *Prognostic value of JC virus load in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. J Infect Dis* 178:1816-1820, 1998
- 12) Garcia De Viedma D, Diaz Infantes M, Miralles P, Berenguer J, Marin M, Munoz L, Bouza E: *JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. Clin Infect Dis* 34:1568-1575, 2002
- 13) Dworkin MS, Wan PCT, Hanson DL, Jones JL, the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project: *Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of human immunodeficiency virus-infected patients in the protease inhibitor era. J Infect Dis* 180:621-625, 1999
- 14) De Luca A, Fantoni M, Tartaglione T, Antinori A: *Response to didanosine after failure of antiretroviral therapy alone in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology* 52:891-892, 1999