

후천면역결핍 증후군 환자에서 항레트로바이러스 치료에 의한 면역재건 중 발생한 거대세포바이러스 장관염과 공장 천공 1예

국립의료원 내과¹, 일반외과²

최세호¹ · 강효성¹ · 이성호¹ · 이종현¹ · 선경윤¹ · 남승우¹ · 황재관² · 신형식¹

A Case of Cytomegalovirus Enterocolitis and Jejunal Perforation During Immune Reconstitution with Highly Active Antiretroviral Treatment

Se Ho Choi, M.D.¹, Hyo Sung Kang, M.D.¹, Sung Ho Lee, M.D.¹, Jong Hyun Lee, M.D.¹, Kyung Youn Seon, M.D.¹

Seung Woo Nam, M.D.¹, Jae kwan Hwang, M.D.² and Hyoung Shik Shin, M.D.¹

Departments of Internal Medicine¹, General Surgery², National Medical Center, Seoul, Korea

Immune reconstitution syndrome (IRS) in HIV-infected patients is an adverse consequence of the restoration of pathogen-specific immune responses during the initial months of highly active antiretroviral treatment(HAART). Previously subclinical infections are unmasked or pre-existing opportunistic infections clinically deteriorate as host immunopathological inflammatory responses are switched on. While the eye is the area where Cytomegalovirus(CMV)-associated IRS occurs most often in patients with AIDS, it also can present with intestinal or pulmonary involvement. We present a case report of an HIV-infected patient in whom CMV enterocolitis and jejunal perforation developed after HAART.

Key Words : Cytomegalovirus, Enterocolitis, Immune reconstitution syndrome, Highly active antiretroviral therapy

서론

거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)는 헤르페스 바이러스군에 속하며 후천 면역결핍 증후군(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)이나, 장기이식, 항암제 투여 등으로 면역이 저하된 환자에서 기회감염을 잘 유발한다(1). 특히 CD4+ T 림프구수가 100 cells/uL 미만인 AIDS 환자에서는 CMV에 의한 기회감염 빈도는 증가하며 이들 중 40%에서 CMV 기회감염이 발생하였다고 보고된 바 있다. CMV에 의한 기회감염은 망막염이 가장 흔하며 그 외 위장관감염이나 폐렴도 유발할 수 있다(2).

HIV 양성 환자의 치료에 있어 1990년대 중반 도입된 항

레트로바이러스 치료(Highly active antiretroviral therapy, HAART)는 혈중 HIV RNA 수치감소 및 CD4+ T 림프구수의 증가를 유도하여 CMV를 포함한 여러 기회감염을 유의할만한 수준으로 감소시켰으며(3) AIDS로의 진행 및 사망률의 감소를 가져왔다(4). 하지만 HAART 시작 후 면역이 재건되고 있음에도 불구하고 일부에서 임상상이 악화되는 사례가 보고되기 시작하였는데 이런 현상을 면역재건후 증후군(immune reconstitution syndrome, IRS)이라 명명하게 되었다(5). IRS의 임상양상은 기회감염원에 따라 다양하게 나타나게 되는데 예를들어 폐결핵에서는 흉부 엑스선 소견의 악화나 호흡기 증상의 악화로(6) 미코박테리움 아비움 복합체(myobacterium avium complex) 감염에서는 국소 임파선염의 악화로 CMV 감염의 경우는 안와 전체를 침범하는 포도막염에 의해 심한 시력악화를 초래할 수 있으며 안외 증상으로 폐렴 및 장관염을 유발할 수도 있다(7). 저자들은 이미 HIV 양성판정을 받고 HAART로 면역재건중 공장 천공을 동반한 CMV 장관염

Submitted 18 August, 2006, accepted 20 September, 2006

Correspondence: Hyoung Shik Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center

18-79, Euljiro-6ga, Chung-gu, Seoul, 100-799, Korea

Tel: +82-2-2260-7557, Fax: +82-2-2269-7036

E-mail: sdesdk@komet.net

의 형태로 나타난 IRS의 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남자, 64세

주 소 : 복통

현병력 : 약물복용이나 수술 및 수술 등의 기왕력은 없었으나 수년 전 동성간 성교의 경험이 있는 환자로 내원 1개월 전부터 노작성 호흡곤란과 마른 기침이 발생하여 내원 2주전 타병원에서 시행한 흉부 엑스선 검사상 양측 폐의 상엽과 왼쪽 폐의 하엽에 경화소견과 함께 양측 폐 전반에 걸쳐 미만성의 젓빛유리음영이 관찰되었다. 객담을 잘 뱉지 못하여 객담 검사상 결핵균은 증명되지 않았지만 신체 검진에서 촉진된 좌측 경부림프절의 절제생검(excisional biopsy)상 결핵으로 진단되어 Isoniazid (INH), Rifampin (RFP), Ethambutol (EMB), Pyrazinamide (PZA)의 항결핵병용요법을 시작하였다. 폐포자충(Pneumocystis jiroveci)에 대해서도 경험적으로 Trimethoprim/sulfamethoxazole 치료를 병행하던 중 HIV ELISA 양성으로 확인되어 본원으로 전원되었다. 본원 내원 당시 활력징후는 혈압 140/90 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박수 98회/분, 체온 36.5℃였다. 신장 169 cm, 체중 50 kg에 전신상태는 비교적 양호하였으며 의식은 명료하였다. 공막의 황달이나 빈혈은 없었으며 혀의 중앙부에는 물결모양의 백태가 관찰되었으나 출혈은 없었다. 복부검진상 이상 소견은 관찰되지 않았으며 복통, 설사 등의 증상은 호소하지 않았다.

본원 입원 후 Isoniazid, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamide의 항결핵병용요법 및 폐포자충에 대한 Trimethoprim/sulfamethoxazole 치료를 유지하였고, 구강 칸디다증에 대해 Fluconazole 치료를 시작하였다. HIV western blot이 양성으로 확인되었고 내원 9병일째 부터 Zidovudine (600 mg/d), Lamivudine(300 mg/d), Atazanavir (400 mg/d)의 항레트로바이러스 치료를 시작하였다. 이후 환자는 점차 식사량 늘며 전신상태의 호전을 보였고 추적 흉부 엑스선 검사에서도 호전소견 보였다. 내원 34병일째(HAART 27일째) 환자는 갑자기 복부 전반의 통증을 호소하였다.

신체검진 소견 : 당시 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 110회/분, 체온 39℃였다. 의식 수준은 명료하였으며 흉부 청진상 수포음 및 심장 잡음 등의 비정상 소견은 없었다. 복부 검진상 장음은 감소되어 있었고 복부 전반에 걸쳐 경축소견이 있었다.

검사실 및 방사학적 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 $2,100 \text{ mm}^3$ (중성구 88%, 림프구 11%), 혈색소 9.6g/dL, 혈소판 $97,000/\text{mm}^3$ 이었다. 입원당시 검사한 CD4+ T 림프구수는 17 cells/uL, HIV RNA 수치는 110,000 RNA copies/mL 이었으며, 복통이 발생하였을 때 CD4+ T 림프구수는 50 cells/uL, HIV RNA 수치는 200 RNA copies/mL로 입원당시보다 면역상태가 호전되었다. 복부 단순 엑스선 사진을 촬영하였고 횡격막하에 유리가스(free air)가 관찰되었다(Figure 1).

치료 및 임상 경과 : 장 천공에 의한 급성 복막염으로 진단하였고 응급수술을 시행하였다. 복부 정중절개 후 관찰한 결과 공장에 0.3 cm×0.3 cm 크기의 천공이 관찰되

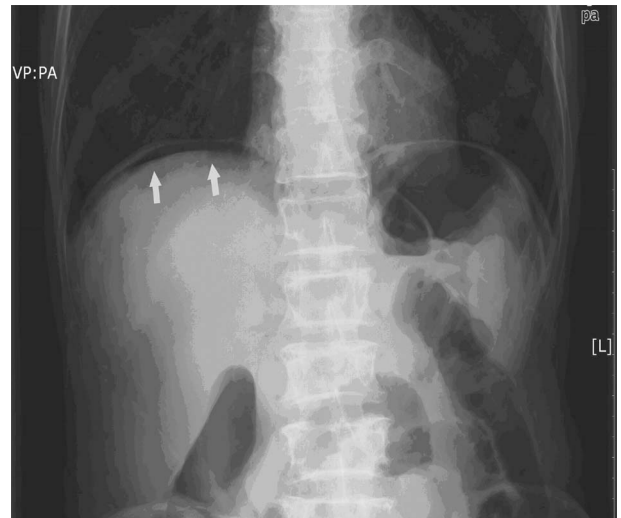


Figure 1. Simple plain abdomen X-ray. It shows subdiaphragmatic free air (Arrow).

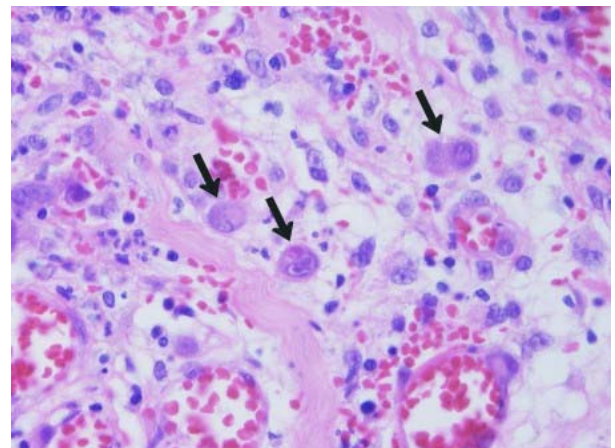


Figure 2. Microscopic finding of small bowel mucosa. It shows some large mononuclear cell with cytomegalovirus intranuclear inclusion body (Arrow) (H&E stain, X200).

어 천공부위를 포함하여 8 cm 가량 분절절제 후 단단문합을 시행하였다. 절제부분 병리검사상 핵내봉입체(inclusion body)를 포함하고 있는 세포가 관찰되어 CMV 공장염 천공으로 진단되었다(Figure 2). 수술 5일 후 시행한 대장내시경상 전대장에 걸쳐 다발성의 미란이 관찰되었고 조직검사상 CMV 대장염으로 진단되었다. 환자는 2주간 ganciclovir (10 mg/kg/d) 및 hydrocortisone (300 mg/d) 정주 후 임상양상이 호전되었다. 경구용 prednisone 10 mg/d로 감량 후 퇴원하였고 현재는 HAART 및 항결핵 병용요법 치료를 유지하며 외래추적중이다.

고 찰

본 증례는 CD4+ T 림프구수가 17 cells/uL 밖에 되지 않는 심한 면역저하 상태에서 HAART 시작 후 면역재건이 이루어지던 중 잠복해 있던 CMV에 의해 발생한 공장 천공을 동반한 CMV 장관염 환자이다. 국내의 경우, AIDS 환자에서 CMV 장관감염에 의한 장관 천공의 예는 드물다(8, 9). 뿐만 아니라 국내에서 보고된 예들은 CMV 장관염에 의한 장관 천공을 먼저 진단받고 난 뒤 HIV가 진단된 환자들인데 비해 본 증례는 이미 HIV 양성판정을 받고 HAART로 면역재건 중 발생한 CMV 장관염이다.

HIV 감염환자에서 CMV에 의한 기회감염은 망막염이 가장 흔하며 안외증상으로는 위장관감염이 흔하다. CMV 망막염이 발생할 경우 환자는 시야가 흐리거나 눈앞에 무언가 떠다니는 증세를 호소하는 경우도 있지만 중심시야를 침범하지 않는 한 대부분은 증세가 없어 안저검사 시기를 놓치면 심한 시력장애를 유발할 수 있다. 따라서 CD4+ T 림프구수가 100 cells/uL 이하인 환자는 반드시 주기적인 안저검사를 시행하는 것이 중요하다(2). 안외에 생기는 CMV 기회감염 중 가장 흔한 CMV 위장관감염은 위장관 어디에서나 발생 가능하나 대장, 위, 식도, 소장의 순으로 호발하며 소장에서는 회장이 가장 잘 침범되는 부위이다(8). CMV 위장관감염은 점막의 미란이나 궤양을 잘 유발하여 식도를 침범한 경우는 연하통을 대장을 침범한 경우는 복통이나 설사, 발열 등의 증상이 주로 나타나며 드물게 출혈이나 천공 등의 심각한 합병증이 보고된 예도 있다(2). AIDS 환자에서 CMV 위장관염에 의한 장관 천공이 발생할 경우, 원위부 회장과 결장의 원창자굽이(splenic flexure) 사이에서 천공이 호발하며 부위별로는 결장(53%), 원위부 회장(40%), 충수(7%)의 순이다(10).

HAART를 시작하면서 보고되기 시작한 IRS는 HAART 시작 2주 이내에 증가하는 기억 CD4+ T 림프구

(Memory CD4+ T lymphocyte)와 4주에서 6주 이내에 증가하는 naive CD4+ T 림프구 및 CD8+ T 림프구증가에 의한 IL-2, IFN- γ 등의 사이토카인 증가에 의해 발생하는 것으로 생각되고 있다(5). IRS의 유병률은 10% 정도로 보고되고 있으며 CD4+ T 림프구수가 50 cells/uL 미만인 경우는 25%까지 증가한다고 보고된 바 있다(11). IRS의 발생위험은 HAART 시작시점과 비슷하게 기회감염이 진단되어 치료중 이거나, 이미 잠복감염이 있었지만 이를 인지하지 못한 가운데서 HAART를 시작한 경우, 그리고 HAART 시작 후 90일 이내에 HIV RNA 수치가 빨리 감소한 사람에서 더 높은 것으로 알려져 있다(12). HAART 시작 후 IRS가 발생하기까지의 기간은 기회감염 원인균과 연구에 따라 차이가 있지만, French 등의 보고에서는 67%의 환자가 HAART 시작 후 첫 8주 이내에 IRS가 발생한다고 보고한 바 있다. 이는 기억 CD4+ T 림프구 및 항원 특이적 T 림프구가 증가하는 시기와 일치한다(13).

CMV에 의한 기회감염은 주로 망막에 악한 염증반응을 유발하여 괴사성 망막염을 유발 하지만, HAART 시작 후 면역재건 중인 환자에서 CMV에 의한 새로운 형태의 안와염증이 보고되기 시작했다. 즉 염증반응이 안와전체를 침범하여 증식성 막망병증(Proliferative retinopathy) 및 후방피막하의 백내장(Posterior subcapsular cataract)을 유발하여 심한 시력악화를 초래하였는데(7) 이를 면역회복 포도막염(Immune-recovery uveitis)이라 한다. 면역회복 포도막염의 경우 코르티코스테로이드 사용으로 좋은 결과를 보고한 연구들이 있지만(12), 지속적인 항바이러스제제 사용보다 더 효과적이지 확실하지 않다(14). 안와염증 외에 면역재건 중인 환자에서 CMV에 의한 염증으로 대장(15), 폐(16)를 침범한 예가 드물게 보고되었다. 본 증례는 CMV와 관련된 IRS에서 드물게 보고되고 있는 위장관을 침범한 경우로 천공이 동반되었으며 대장내시경상 전대장에 걸쳐 CMV 감염이 확인되었다. 천공부위도 호발하는 부위로 알려진 결장이나 소장의 원위부 회장이 아닌 공장이었다.

현재 IRS에 대한 표준화된 진단기준은 없다. 하지만 최근 Robertson 등의 보고(11)에서 제안한 IRS의 진단기준안에 따르면 HAART 시작 후 염증이거나 감염이 악화되었지만 HIV RNA 수치는 1-log 이상 감소하고 새롭게 발생한 감염이나 이미 존재하던 질병의 일반적인 경과와는 다른 경과를 보일때를 IRS라 정의하였다. 즉, 증상과 HAART 시작과의 시간관계가 성립해야 하고 치료에 대한 반응이 있어야 하며 일반적인 질병의 경과로는 설명이 힘든 임상상이 존재하여야 한다. 그 외 치료 후 CD4+ T 림

프구수가 25 cells/uL 이상 증가한 경우, 생검상 육아종이 증명되거나 비특이적으로 심한 염증반응이 관찰되는 경우를 보조적 진단기준으로 제안하였다. 이 진단기준을 본 증례에 적용해보면 HAART 치료를 시작한지 1개월 후 증상이 발생하였고 HIV RNA 수치는 2-log 이상 감소하였으며 임상양상에 있어서도 통상적인 CMV 장관염에서 드물게 보고되고 있는 장 천공이 동반되었다. 또한 CD4+ T 림프구수도 17 cells/uL에서 50 cells/uL으로 25 cells/uL 이상 증가하였으므로 본 증례는 IRS의 상기 진단기준을 모두 만족시키고 있음을 알 수 있다.

IRS에 의하여 기회감염의 임상증상이 악화되었을 경우, 생명을 위협할 정도의 심각한 상황만 아니라면 HAART를 중단하지 않고 계속 유지하는 것이 가장 중요하다. 설불리 HAART를 중단하는 것은 HIV 감염의 진행을 더 조장할 수도 있으며 추후 다시 HAART를 시작하더라도 IRS가 생기지 않는다는 보장도 없기 때문에 이는 상당히 위험한 접근법이라 할 수 있다. 또한 장기적으로는 IRS를 경험한 환자들에서 더 성공적인 바이러스 억제와 면역재건을 보였고 장기생존율도 더 높았다(12). 따라서 임상상태 악화의 원인이 IRS가 확실할 경우 기회감염균에 대한 치료를 지속하면서 HAART도 지속하는 것이 중요하며 만약 생명을 위협할 정도의 심각한 IRS가 있을 경우 아직 확립된 치료법은 아니지만 코르티코스테로이드 등의 항염증제 투여를 고려하여야 한다(6). 본 증례는 CMV 장관염에 의한 장관천공이 동반된 환자로 ganciclovir와 hydrocortisone을 병용투여하여 더 이상의 증상 재발없이 완치되었다.

IRS의 위험도가 높은 환자를 미리 알아내고 예방하는 것도 중요한 접근법이다. 본 증례에서는 폐결핵과 폐포자충 감염관련 IRS는 발생하지 않았다. 그것은 HAART 시작 전에 이미 존재하던 폐결핵과 폐포자충 감염에 대해 항결핵 병용요법 및 Trimethoprim/sulfamethoxazole 치료를 통하여 이들 항원의 양을 어느 정도 최소화하였기 때문으로 생각된다. 따라서 HAART를 시작할 때 이미 기회감염이 있는 환자는 IRS의 위험이 높기 때문에(12) 기회감염균에 대한 치료를 선행하여 항원의 양을 최소화하고 이 후 HAART를 시작한다면 IRS를 줄일 수 있을 것이다(13). 하지만 HAART가 지연되었을 때 AIDS로의 진행위험이 더 높아질 수도 있으므로(17) IRS의 위험이 높은 환자에서 적절한 HAART 시작시기에 대한 연구가 필요할 것으로 본다. 본 증례에서 HAART 시작 후 IRS의 형태로 나타난 CMV 장관염과 공장천공은 HAART 시작시점에 이미 CMV 잠복감염이 있었지만 증상이 없어 이를 인지

하지 못한 채 치료를 시작했기 때문으로 생각된다. 따라서 무증상감염을 미리 예측하고 발견할 수 있는 적절한 검사법 및 치료에 대한 연구가 필요하다.

요 약

면역재건후 증후군(Immune reconstitution syndrome, IRS)은 HIV 감염환자에서 항레트로바이러스 치료(HAART)에 의한 면역재건증 발생하는 현상이다. IRS는 HAART 시작시 무증상감염이 있거나 이미 기회감염이 존재할 때 면역재건이 이루어지면서 오히려 임상상이 악화되는 것을 말한다. AIDS환자에서 거대세포바이러스 관련 IRS는 주로 안와를 침범하지만 드물게 장관, 폐 등을 침범할 수도 있다. 저자들은 HAART 시작 후 공장천공을 동반한 장관염의 형태로 나타난 거대세포바이러스 관련 IRS 1예를 경험하여 성공적으로 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kim HB, Park SW, Kim NJ, Choi HJ, Shin DH, Oh MD, Kim WH, Chung HC, Choe KW: *Cytomegalovirus diseases in AIDS patients. Korean J Infect Dis* 30:358-64, 1998
- 2) Cheung TW, Teich SA: *Cytomegalovirus infection in patients with HIV infection. Mt Sinai Med* 66: 113-24, 1999
- 3) Drew WL: *Cytomegalovirus disease in the highly active antiretroviral therapy era. Curr Infect Dis Rep* 5:257-65, 2003
- 4) Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD: *Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet* 362:22-9, 2003
- 5) Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, Gathe JC Jr, Visnegarwala F, Trautner BW: *Medicine* 81:213-27, 2002
- 6) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE: *Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med* 158:157-61, 1998
- 7) Shelburne SA 3rd, Hamill RJ: *The immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS Rev* 5:67-79, 2003
- 8) Kim YS, Heo WS, Chea KH, Gang YS, Jung JH, Park KO, Seong JK, Kim YS, Jeoung HY, Song

- GS: Ileal perforation due to cytomegalovirus enteritis in a patients with acquired immune deficiency syndrome. *Korean J Gastrointest Endosc* 30:217-21, 2005
- 9) Lee SK, Kang SB, Kim YJ, Lee BS, Ahn BM, Park SY, Ahn CJ, Lee HK: A case of ileal perforation associated with cytomegaloviral enteritis in a patients with acquired immune deficiency syndrome. *Korean J Gastrointest Endosc* 18:931-6, 1998
 - 10) Kram HB, Shoemaker WC: Intestinal perforation due to cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *Dis Colon Rectum* 33:1037-40, 1990
 - 11) Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ: Immune reconstitution syndrome in HIV: Validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 42:1639-46, 2006
 - 12) Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano P, White AC Jr, Hamill RJ: Incidence and risk factor immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 19:399-406, 2005
 - 13) French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, Price P, Flexman JP, Tag-Kearney ML: Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 1:107-15, 2000
 - 14) Lipman M, Breen R: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 19:20-5, 2006
 - 15) Gilquin J, Piketty C, Thomas V, Gonzalez-Canali G, Belec L, Kazatchkine MD: Acute cytomegalovirus infection in AIDS patients with CD4+ counts above 100X10⁶ cells/L following combination antiretroviral therapy including protease inhibitors. *AIDS* 11:1659-60, 1997
 - 16) Miller RF, Shaw PJ, Williams IG: Immune reconstitution CMV pneumonitis. *Sex Transm Infect* 76: 60, 2000
 - 17) Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navarathane L, Fisher M, Talyor GP, Miller R, Talyor CB, Ruiter A, Pozniak AL: Treatment of tuberculosis in HIV infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 16:75-83, 2002