

진행성 소뇌 장애를 최초 증상으로 내원한 HIV 감염 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 신경과학교실², 에이즈 연구소³

한승진¹ · 신소연¹ · 김연아¹ · 강신애¹ · 박윤수^{1,2} · 김창오^{1,2} · 박윤선^{1,2}

윤희정^{1,2} · 최준용^{1,2} · 송영구^{1,2} · 손영호³ · 김준명^{1,2}

A Case of HIV Infection with Progressive Cerebellar Dysfunction as Initial Manifestation

Seung Jin Han, M.D.¹, So Youn Shin, M.D.¹, Yeon-A Kim, M.D.¹, Shin Ae Kang, M.D.¹, Yoon Soo Park, M.D.^{1,2}

Chang Oh Kim, M.D.^{1,2}, Yoon Seon Park, M.D.^{1,2}, Hee Jung Yoon, M.D.^{1,2}, Jun Yong Choi, M.D.^{1,2}

Young Goo Song, M.D.^{1,2}, Young Ho Sohn, M.D.³ and June Myung Kim, M.D.^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²Neurology, ³AIDS Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Human immunodeficiency virus (HIV) is known to affect the nervous system at all levels. Neurological complications of HIV occur at all stage of HIV infection, but cerebellar degeneration associated with HIV infection in the absence of cognitive impairment is exceedingly rare. We report a case of HIV infection, in which cerebellar degeneration was the first clinical manifestation. The brain MRI showed marked isolated cerebellar atrophy with severe cerebellar degeneration, but the patient did not have cognitive dysfunction. She was diagnosed as cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy with HIV infection. HIV infection should be considered in the diagnosis of any patient with cerebellar dysfunction of unclear origin.

Key Words: AIDS, HIV, Cerebellar disease, Progressive multifocal leukoencephalopathy

서론

인간 면역부전 바이러스(Human Immunodeficiency Virus, HIV) 감염자에서는 기회 감염, 악성 종양과 바이러스 감염 자체의 직접적 효과 등으로 인한 다양한 신경학적 합병증이 동반하는 것으로 알려져 있다(1). 이러한 신경학적 합병증은 HIV 감염의 모든 단계에서 나타날 수 있고 중추 신경계 및 말초 신경계의 어느 부분이든 침범 가능하다. HIV 감염 환자의 약 10% 이상에서 초기 증상으로 신경학적인 증상을 나타내고, 30-50% 환자들은 HIV 감염의 진행 과정에서 신경학적 합병증이 발생하며 90% 이상의 환자에서 사망 후 부검에서 병리학적으로 신경학적 질환이 증명된다(2). 그러나 HIV 감염 환자에서

인지 기능의 장애 없이 소뇌 장애 증상을 최초의 증상으로 나타내는 경우는 외국에서만 드물게 보고되었다(3). HIV 감염 환자에서 소뇌 장애를 나타내는 원인은 크게 독소포자충증이나 진행성 다발성 백색뇌병증, 결핵, 거대세포 바이러스 뇌염과 같은 기회 감염이나, 원발성 두경부 림프종, HIV 치매 등으로 나눌 수 있다(4). Polyoma JC virus (JCV)에 의해 생기는 진행성 다발성 백색뇌병증은 주로 중추신경계의 백색질에 나타나고 소뇌에만 국한되어 나타나며 문헌상 드물게 보고되었다(5-7).

저자들은 국내에서 처음으로 소뇌에만 국한되어 위축 소견을 보이는 진행성 다발성 백색 뇌병증에 의한 소뇌 장애를 최초 증상으로 나타낸 HIV 감염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Submitted 31 January, 2005, accepted 2 May, 2005

Correspondence: June Myung Kim, M.D.^{1,2}

134 Shinchon-Dong, Seodaemun-Gu, Seoul, 120-752, Korea

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

Tel: +082-2-361-5431, Fax: +082-2-393-6884

E-mail: jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

증 례

환 자: 한○○, 여자, 37세

주 소: 보행 실조와 현기증

현병력: 9개월 전부터 보행 실조 있고 6개월 전부터 걷거나 자세를 바꿀 때마다 회전감을 동반한 현기증이 있어 타 병원에 내원하였다. 당시에 시행한 뇌간 청각유발 전위 검사상(brain stem auditory evoked potential) 상 wave I-III의 잠복기가 증가되어 있었으나 두부 자기 공명영상 검사 상 이상 소견이 관찰되지 않아 외래 추적 관찰하다가 증상 악화되어 본원 신경과로 전원되었다. 본원 신경과에서 전정기관 기능 검사 결과 전정 신경염 진단 하에 보존적 치료 후 퇴원한 다음 한방치료 받고 지내던 중 보행실조 증상이 심해지고 구음 장애 증상이 발생하여 재입원하였다.

과거력: 내원 3년 전부터 집먼지진드기에 의한 알레르기 피부염으로 항 히스타민제 및 스테로이드 복용하였고 수술 받은 적은 없었다.

가족력 및 사회력: 신경학적 질환의 가족력이 없었고 동성애나 마약 사용의 경험 없었다. 내원 10년 전부터 미국에서 거주하였고 미국 거주 기간 중 외국인과의 성관계가 있었다고 하였다.

음주력, 흡연력: 없음.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg이었으며 맥박 70회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.6℃이었으며 만성 병색을 보였고, 의식은 명료하였다. 결막은 창백하였고 얼굴에 다수의 구진 있었다. 피부 긴장도는 정상이었으며 경부의 임파선은 촉진되지 않았으며 경부 강직은 없었고 호흡음은 깨끗하였다. 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 청진되지 않았다. 복부는 부드러웠고, 압통은 없었으며 간, 비장이나 종괴는 촉진되지 않았다. 신경학적 검사상 인지 검사는 정상이었으나 구음 장애와 편측 응시시에 수평적 안구 진탕 있었다. 운동 실조 검사상 사지 운동 실조(limb ataxia)와 몸통 운동 실조(truncal ataxia)가 있었고 우측이 더 심하였다. 운동 근력과 감각의 이상은 없었고 심부 건반사는 정상이고 대칭적이었다.

검사실 소견: 혈액 검사상 백혈구 4,850/ μ L (중성구 72%, 림프구 8.9%, 호산구 12.8%), 혈색소 9.0 g/dL, 혈소판 187,000/ μ L였고 일반 화학 검사상 Na/K/Cl/tCO₂ 144/4.0/107/29 mmol/L, AST/ALT 37/28 IU/L, BUN/creatinine 6.2/0.6 mg/dL이었으며, PT/aPTT는 각각 11.2/33.61 sec이었다. Friedreich's ataxia 감별 위해 검사한 frataxin

유전자는 음성이었다. 뇌척수액 검사는 압력 120 mmH₂O, 적혈구 0/mm³, 백혈구 0/mm³, protein/glucose 33/52 mg/dL (serum glucose 103 mg/dL), 세포 병리 검사는 음성 이었고 부종양성 증후군(paraneoplastic syndrome)에 의한 보행 실조 감별 위해 시행한 anti-purkinje cell Ab 음성이었다. 뇌척수액에서 검사한 CMV IgG 항체, HSV IgM 항체, VZV IgM 항체는 음성, toxoplasma IgM 항체 음성이었으나 HIV Ag ELISA 검사상 양성이었다. 추가 적으로 시행한 항 HIV 항체 ELISA 검사 양성하였고, 항 HIV 항체 Western blot 양성으로서 HIV 감염을 확진하였다. CD4⁺ T 림프구수 1/mm³, CD8⁺ T 림프구수 205/

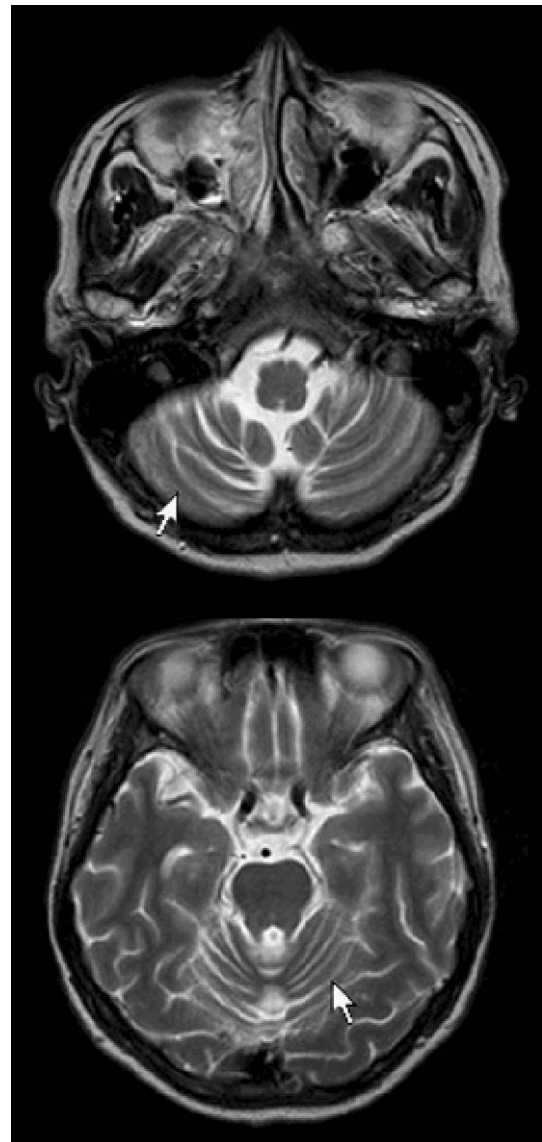


Figure 1. Brain MRI: T2-weighted axial image showed widening of cerebellar folia, suggesting cerebellar atrophy, without visible abnormality in bilateral cerebral hemisphere and brain stem.

mm³로 CD4⁺/CD8⁺ 비는 1/205이었고, HIV RNA copy 수는 410,000 copies/mL이었다.

방사선 소견: T2 강조 뇌 자기공명영상에서 소뇌 이랑이 넓어져 있는 소뇌 위축 소견이 보였고, 대뇌 반구와 뇌간에는 이상이 없었다(Figure 1).

치료 및 경과: 입원 13일째부터 zidovudine, lamivudine, lopinavir/ritonavir로 항레트로 바이러스 치료를 시작하였고 입원 22일째 시행한 뇌척수액 검사에서 JCV 중합효소연쇄반응이 양성인 것이 확인되어 현재 **cidofovir**를 투여하며 경과 관찰 중이다. 환자의 배우자는 항 HIV 항체 ELISA 검사와 Western blot 검사상 음성이었다.

고 찰

HIV 감염은 1981년에 처음 보고된 이후 빠른 증가를 보여 현재는 전세계적으로 감염자 수가 4,000만 명에 육박하여 인류에게 심각한 보건 문제로 대두되고 있다(8). 국내에서는 1985년 처음으로 HIV 감염이 보고된 이래 감염자 수가 꾸준히 증가하여 보건복지부 질병 관리 본부의 발표에 따르면 2004년 12월까지 3,153명을 기록하고 있다. HIV 감염의 증가에 따라 이와 관련된 다양한 신경학적 합병증이 발병하고 있다. HIV 감염과 연관된 신경계 합병증은 중추 및 말초 신경계 모든 부위에 영향을 미칠 수 있고 HIV 감염의 전단계에서 발생한다. 국내에서는 HIV 감염과 관련된 신경학적 합병증으로 HIV 치매, 말단 대청성 다발성 신경병증, HIV 근육병증, 진행성 다발성 백질뇌병증, HIV 뇌막염, 원발성 중추 신경계 림프종, 크립토코쿠스 뇌염, 톡소포자충증이 보고되었다(2, 9). 그러나 HIV 감염의 최초 증상으로 인지 기능의 장애 없이 소뇌 장애 증상이 나타나는 것은 외국에서만 드물게 보고되었다.

HIV 감염 환자에서 소뇌 장애를 나타내는 원인은 크게 톡소포자충증이나 진행성 다발성 백질뇌병증, 결핵, 거대세포 바이러스 뇌염과 같은 기회 감염이나, 원발성 두경부 림프종, HIV 치매 등으로 나눌 수 있고 최근에는 원발성 소뇌 장애에 대한 보고가 있다(10). 소뇌 장애의 주된 증상은 보행 실조, 구음 장애, 사지 불균형 등이다.

소뇌 장애를 일으키는 원인 중의 하나인 진행성 다발성 백질뇌병증은 후천성 면역 결핍증이나 혈액 질환, 또는 장기 이식을 받은 면역 억제 상태에서 JCV 감염에 의한 중추 신경계의 탈수초성 질환이다. JCV는 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)에 용균성 감염을 일으키고 별아교세포(astrocyte)에 제한적인 감염을 일으키므로 주로 중

추 신경계의 백색질을 침범하나 기저핵과 뇌간의 회색질도 침범할 수 있는 것으로 알려져 있다(11). 드물게 진행성 다발성 백질뇌병증이 소뇌와 뇌간에 국한되어 나타나는 경우를 소뇌형 진행성 다발성 백질뇌병증으로 구분하여 명명하기도 한다.

Kuchelmeister 등(12)은 후천성 면역 결핍증 환자에서 진행성 다발성 백질뇌병증이 발생한 6예에서 뚜렷한 세포질 없이 정상 과립세포의 2배가 되는 저색소성 핵을 가진 세포가 소뇌의 과립층에 국한되어서 관찰되는 것을 발견하였다. 그 과립층에 JCV DNA나 HIV Ag p24가 발견되지 않아서 이것은 JCV에 의한 소뇌 과립층 변성이 실패하였거나 또는 잠복 감염에 의한 것이라는 가설을 제시하였다. 최근에 Du Pasquier RA 등(11)은 진행성 다발성 백질뇌병증이 발생한 HIV 환자에서 JC virus가 소뇌의 내과립층(internal granular cell layer)의 과립 세포 신경에서 증식성 감염을 일으켜서 소뇌 위축을 유발함을 주장하였다.

상기 환자는 인지 장애 없이 보행 실조 있어 검사한 결과 두부 자기공명영상에서 소뇌에만 국한된 위축 소견 보였고 뇌척수액 검사에서 HIV Ag ELISA 검사 양성 및 혈청에서 항 HIV 항체 ELISA 검사 및 Western blot 양성으로 HIV 감염을 확진하였다. 그리고 뇌척수액 JCV PCR 검사가 양성이어서 HIV 감염의 기회 감염 질환인 진행성 다발성 백질뇌병증을 진단하였다. 국내에서는 HIV 감염과 연관된 진행성 다발성 백질뇌병증이 문헌상 드물게 보고되었으나 HIV 감염의 최초 증상으로 소뇌 위축 소견과 진행성 소뇌 장애를 보이는 소뇌형 진행성 다발성 백질뇌병증은 보고 된 바가 없다(2, 13, 14).

최근에 후천성 면역 결핍증 환자에 있어서 진행성 다발성 백질뇌병증의 치료법으로 항레트로바이러스 치료에 **cidofovir** 추가 사용이 JC virus replication을 효과적으로 억제하고 신경학적 증상의 호전과 생존기간의 연장 효과가 있다는 연구들이 보고되고 있어서 본 환자도 항레트로바이러스 치료와 함께 **cidofovir**를 투여 받고 있다(15).

본 환자의 경우처럼 원인을 모르는 보행 실조 등의 소뇌 장애 증상이 HIV 감염의 증상으로도 나타날 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다.

요 약

HIV 감염은 다양한 신경학적 합병증이 동반되는 것으로 알려져 있으나 인지 기능의 장애 없이 소뇌 위축을 동반한 소뇌 장애 증상을 최초의 증상으로 나타나는 경

우는 매우 드물다. 저자들은 국내에서 처음으로 소뇌에만 국한되어 위축 소견을 보이는 진행성 다발성 백질뇌병증에 의한 소뇌장애를 최초 증상으로 나타난 HIV 감염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Sadler M, Brink NS, Gazzard BG: *Management of intracerebral lesion in patients with HIV: a retrospective study with discussion of diagnostic problems. QJM* 91:205-17, 1998
- 2) Kim HJ, Kim S, Lee KB, Lee KW, Oh MD, Choe KW: *Neurologic complications of human immunodeficiency virus-type 1 infection. J Korean Med Sci* 18:149-57, 2003
- 3) Pvertas I, Jimenez-Jimenez FJ, Gomez-Escalonilla C, Sayed Y, Cabrera-Valdivia F, Rojas R, Sanz-Moreno J: *Progressive cerebellar syndrome as the first manifestation of HIV infection. Eur Neurol* 50: 120-1, 2003
- 4) Tagliati M, Simpson D, Morgello S, Clifford D, Schwartz RL, Berger JR: *Cerebellar degeneration associated with human immunodeficiency virus infection. Neurology* 50:244-51, 1998
- 5) Parr J, Horoupian DS, Winkelman AC: *Cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Can J Neurol Sci* 6:123-8, 1979
- 6) Jones HR Jr, Hedley-White ET, Freidberg SR, Kellener JE Jr, Krolkowski J: *Primary cerebello-pontine progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosed premortem by cerebellar biopsy. Ann Neurol* 11:199-202, 1982
- 7) Takahashi H, Yogo Y, Furuta Y, Takada A, Irie T, Kasai M, Sano K, Fujioka Y, Nagashima K: *Molecular characterization of a JC virus (Sap-1) clone derived from a cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy. Acta Neuropathol* 83: 105-12, 1992
- 8) UNAIDS/WHO Report on the global HIV/AIDS epidemic-december 2004
- 9) Kim MS, Kim DG, Kim CY, Choe GY, Chi JG, Oh MD, Choe KW: *HIV encephalitis. J Korean Neurosurg Soc* 28:1653-6, 1999
- 10) Kwakwa HA, Ghobrial MW: *Primary cerebellar degeneration and HIV. Arch Intern Med* 161:1555-6, 2001
- 11) Du Pasquier RA, Corey S, Margolin DH, Williams K, Pfister LA, De Girolami U, Mac Key JJ, Wuthrich C, Joseph JT, Koralknik IJ: *Productive infection of cerebellar granule cell neurons by JC virus in an HIV+ individual. Neurology* 61:775-82, 2003
- 12) Kuchelmeister K, Bergmann M, Gullotta F: *Cellular changes in the cerebellar granular layer in AIDS-associated PML. Neuropathol Appl Neurobiol* 19: 398-401, 1993
- 13) Lee JM, Park YS, Choi SH, Han SH, Chin BS, Shin SY, Choi YJ, Lee KS, Cho CH, Chang KH, Song YG, Kim JM: *A Case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with acquired immune deficiency syndrome. Infect Chemother* 36:50-3, 2004
- 14) Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chung JS, Jang KH, Kim CO, Park YS, Cho JH, Kim HY, Choi YH, Song YG: *Epidermiologic and clinical feature of HIV infection AIDS in Koreans. Korean J Med* 61:355-64, 2001
- 15) De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, Grisetti S, Cingolani A, Paglia MG, Govoni A, Murri R, Testa L, Monforte AD, Antinori A: *Cidofovir added to HAART improves virological and clinical outcome in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. AIDS* 29:14:F117-21, 2000