

경련을 첫 증상으로 보인 급성 사람면역결핍바이러스 증후군 1예

안병무 · 이경민 · 나동길 · 신윤희 · 정성웅 · 이재갑
한림대학부속 강남성심병원 내과

A Case of Acute Human Immunodeficiency Virus Syndrome Manifesting as Seizure

Byung Moo Ahn, Kyung Min Lee, Dong Kil Na,
Yun Ho Shin, Sung Woong Jung and Jacob Lee

Department of Internal Medicine, Kangnam Sacred
Heart Hospital, Hallym University College of Medicine,
Seoul, Korea

Acute human immunodeficiency virus (HIV) syndrome is defined as transient symptomatic illness associated with high-titer HIV replication and an expansive immunologic response to the invading pathogen. Seizure and epilepsy are not rare among the HIV-infected patients. Major causes of HIV-related seizure are focal brain lesion, meningitis, metabolic derangement, and no identified causes other than HIV itself. Generally, seizure in HIV infected patients develops during the advanced stages of the disease; decreased immunity and increased chances of developing opportunistic infection in the central nervous system (CNS) predispose them to have seizures attacks. We report a case of acute HIV syndrome which presented as new-onset seizure. Since no evidence of focal brain lesion or any opportunistic infection could be found, the most probable cause of seizure could be attributed to acute HIV syndrome. The patient got better after taking anti-epileptic drug and there have been no further recurrence of episodes so far.

Key Words: Seizure, Acute HIV syndrome

서론

후천면역결핍증후군은 전세계적으로 발생하는 감염 질환이다. 질병관리본부에서 2009년 보고한 통계자료에 따르면 한국에서 2008년 말까지 사람면역결핍바이러스 (Human immunodeficiency virus, HIV) 누적 감염환자 수는 6,120명이며 그 중 1,084 명이 사망하였다(1). 신규 HIV 감염인 수도 2007년 744명에서 2008년 797명으로 매년 증가하고 있다.

따라서 HIV 감염 초기에 나타나는 급성 HIV 증후군의 유병률도 증가될 것이라 생각한다. 급성 HIV 증후군은 HIV 감염 초기에 HIV에 대한 특이 면역반응이 발생하기 전에 CD4+ T 림프구에서 바이러스가 증식되어 바이러스 혈증을 유발함으로써, 발열, 림프절 종대, 인후통, 발진, 관절통, 설사, 식욕저하 혹은 체중감소, 야간발한, 근육통, 피로감, 두통, 구토, 구강 및 성기 궤양 등 다양한 증상이 나타나는 것을 뜻한다(1-3).

HIV 감염인에서 중추신경계 증상은 흔하게 동반된다. HIV 감염인에서 경련이 발생한 경우 그 기전으로는 급성 수막뇌염, 면역기능저하로 인한 거대세포바이러스, 매독, 크립토코쿠스, 톡소포자충 등의 중추신경계 감염증과 림프종, 진행대초점백색질뇌증

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: September 29, 2009

Accepted: December 9, 2009

Corresponding Author: Jacob Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 948-1 Daerim 1-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-950, Korea
Tel: +82-2-829-5114, Fax: +82-2-849-4469

E-mail: litjacob@chol.com

www.icjournal.org

등이 있다(4-7).

급성 HIV 증후군에서 국소 뇌 병변이나 기회감염과 관련이 없는 HIV 감염 자체에 의한 경련은 아직까지 국내에 보고된 바가 없다. 저자들은 전신긴장간대발작을 주소로 내원한 38세 여자 환자에서 급성 HIV 증후군을 진단하였다. 경련에 대한 특별한 원인을 발견하지 못해 HIV 감염 자체로 인한 중추신경계 증상으로 임상적 진단을 내렸고, 항경련제 투여로 증상이 호전되었으므로 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

38세 여자가 내원 2일 전부터 시작된 반복적인 사지의 전신긴장간대발작을 주소로 전원되었다. 15일 전부터 식사량 감소, 구토 등 증상이 발생하였고 개인병원에서는 급성 신우신염을 의심하여 항생제 치료를 받았다. 2일 전 하루 2회, 1일 전 2회, 내원 당일 1회의 전신긴장간대발작 발생하였다. 경련은 약 1-2분 정도 지속되었으나 안구편향, 포말성 타액분비, 청색증, 혀 교창, 발작 후 착란, 배변, 배뇨 등 동반 증상은 없었다. 개인병원에서 시행한 혈청 검사에서 HIV 항체 양성이었다.

환자의 남편은 2006년 타병원에서 HIV 감염이 진단되었으나 면역력이 유지되어 항레트로바이러스 치료는 받지 않는 상태였다. 남편이 HIV 진단받을 당시 환자는 HIV 항체 음성이었다. 남편의 혈액검사에서 백혈구 $4,010/\text{mm}^3$, 중성구 $2,380/\text{mm}^3$, 림프구 $1,120/\text{mm}^3$ 이었고, CD4+ T 림프구는 림프구 중 17%에 해당하는 $190/\text{mm}^3$, HIV RNA는 $7,462 \text{ copies/mL}$ 였다. 이 부부는 HIV 감염이 진단된 후 성교 시에 항상 콘돔을 사용하였으나, 내원 한달 전 콘돔을 하지 않은 상태에서 성교를 한 적이 있었다. 환자는 열성 경련의 과거력 혹은 경련의 가족력 모두 없는 상태였고 특별한 음주력 및 흡연력 없었다.

응급실 내원 당시 활력징후는 혈압 $110/50 \text{ mmHg}$, 맥박 78회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.5°C 였으며 의식 상태는 혼미하였고 뇌신경 검사 및 사지의 운동, 감각은 정상이었다. 심잡음이나 호흡소리의 이상은 들리지 않았고 경부 강직도 없었다. 목 앞쪽에 다양한 크기의 반점발진이

발견되었다.

혈액검사에서 백혈구 $8,620/\text{mm}^3$ (중성구 $3,550/\text{mm}^3$, 단핵구 $250/\text{mm}^3$, 림프구 $3,770/\text{mm}^3$), 혈색소 10.9 g/dL 였으며 혈소판 $169,000/\text{mm}^3$ 였다. 전해질 검사에서는 혈청 나트륨 138 mmol/L , 칼륨 2.5 mmol/L , 염소 104 mmol/L 였으며 AST는 237 IU/L , ALT는 192 IU/L 로 증가되었다. 혈중 요소질소 8 mg/dL , 크레아티닌 0.7 mg/dL 이었다. 뇌척수액 검사에서 백혈구 $41/\text{mm}^3$ (다핵구 20%, 단핵구 80%), 적혈구 $6/\text{mm}^3$, 포도당 56 mg/dL , 단백 106.7 mg/dL 였다. 당시 혈청 포도당은 88 mg/dL 로 측정되었다. 흉부 단순 방사선 사진에서는 활동성 폐 병변은 없었으며, 심전도는 정상 동 율동이었다.

바이러스성 뇌수막염, 결핵성 뇌수막염 의심되어 acyclovir와 항결핵제를 투여하면서 중환자실로 입원하였고, 입원 후 38°C 이상의 발열과 산소 포화도 저하를 보였고 기관 내 삽관 후 인공호흡기 치료를 시작하였다.

응급실에서 시행한 HIV 항원/항체 검사(ARCHITECT, ABBOTT, USA) 양성으로, HIV 감염 확진 위해 Western-Blot 의뢰하였다. CD4+ T 림프구 측정 위해 시행한 혈액검사에서 백혈구 $5,800/\text{mm}^3$ (중성구 $2,360/\text{mm}^3$, 림프구 $2,600/\text{mm}^3$, CD4+ 림프구 10%, CD8+ 림프구 77%, CD4+/CD8+ 비율 0.13%), CD4+ T 림프구 $260/\text{mm}^3$ 로 측정되었다. 처음 시행한 Western-Blot 검사에서는 gp160(+), p66(+), p51(+), p24(+) 소견으로 불확정(indeterminate)이었다. 퇴원 2개월 후 다시 재검한 Western-Blot 에서 gp160(+), gp120(+), gp41(+), p66(+), p51(+), p31(+), p24(+), p17(+) 으로 양성 판정되었다. HIV RNA 수치는 $575,362 \text{ copies/mL}$ 로 측정되었다.

경련의 원인을 찾기 위해 시행한 뇌 전산화 단층 촬영에서 양측 뇌실 주위영역에서 저음영 병변이 보였으나 비특이적 소견이었고, 뇌 자기공명 영상 촬영에서 비특이적 뇌실연화증, 미만성 연수막 조영증강 보여 뇌수막염에 합당하였으며(Fig. 1), 뇌파검사는 정상 소견을 보였다. 혈청 검사에서 B형 간염 항체 양성, A형과 C형 간염 음성이었으며 거대세포 바이러스 IgM 음성, 거대세포바이러스 IgG 양성, 매독혈청검사(VDRL) 음성, 단순 헤르페스 바이러스 IgM 음성, 단순 헤르페스 바이러스 IgG 양성, 톡소포자충 IgM/IgG 음성이었다. 혈청 Quantiferon-TB Gold 검

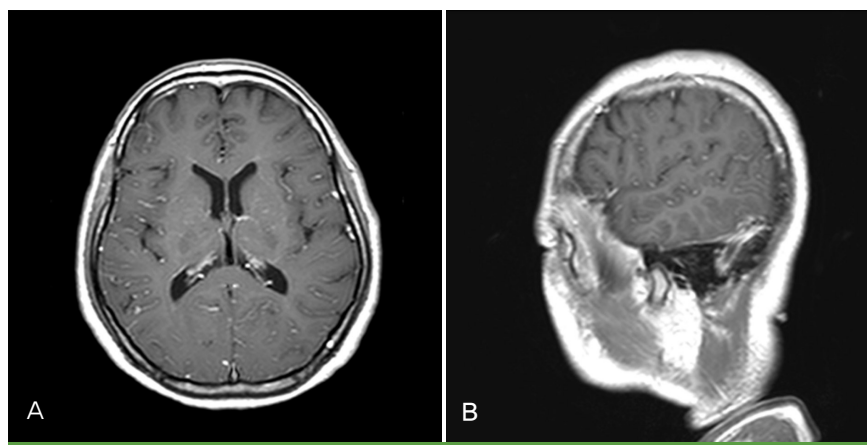


Figure 1. The axial (A) and sagittal (B) sections of gadolinium enhanced T1-weighted MRI show increased leptomeningeal enhancement.

사는 음성이었다. 뇌척수액 검사에서 크립토크쿠스 항원, 거대세포바이러스 배양, 단순 헤르페스 바이러스 1, 2 PCR, 장바이러스(Enterovirus) PCR, 결핵/비결핵 항산균 PCR, 진균 배양, 그람염색, India ink 염색 검사 모두 음성이었다. 자기공명영상에 뇌수막염 의심되는 소견 보였으나 배양검사상 음성으로 뇌수막염의 다른 원인이 배제되었으므로 acyclovir와 항결핵제 치료를 중단하였다. 항경련제(diphenylhydantoin 100 mg three times per day) 사용하며 경련은 더 이상 발생하지 않았고 특별한 약제 부작용을 보이지는 않았다. 항레트로바이러스 치료는 추후 결정하기로 하고 퇴원하였다. 퇴원 2개월 후 까지도 경련 없는 상태로 HIV RNA 혈장 농도와 CD4+ T 림프구 수치 추적 관찰하며 항레트로바이러스 치료 시작할 예정이다.

고찰

급성 HIV 증후군은 HIV 초감염 이후 혈청내 항체반응이 양성 전환 되기까지의 기간 중에 나타나며 보통 바이러스에 노출된 후 8주에서 24주 사이에 발생한다. 40°C 이상 지속되는 발열(80-90%), 전신 피로감(70-90%), 발진(40-80%), 두통(32-70%), 림프절 종대(40-70%), 인후염(50-70%), 근육통 또는 관절통(50-70%), 구역, 구토, 설사 등의 위장관 증세(30-60%), 야간발열(50%), 구강궤양(10-20%), 성기궤양(5-15%) 등의 비특이적 증상이 발생하며 혈액검사에서는 백혈구 감소증, CD4+ T 림프구 감소증, 비정형 림프구증가증, 정도의 혈소판 감소증, 간기능 검사의 이상이 나타날 수 있다. 뇌척수액 검사에서는 림프구 증가증을 보인다. 증상 대부분은 평균 2주일 정도 지속된 후 사라지게 되지만, CD4+ T 림프구 감소증은 수개월 이상 지속되기도 한다(1-3, 8).

급성 HIV 증후군은 증상이 비특이적이기 때문에 병력청취를 하지 않을 경우 처음부터 정확히 진단하는 경우는 약 25%에 불과하다(1). 병력, Western-Blot 소견, 임상 증상, HIV-RNA 혈장농도 및 CD4+/CD8+ 비율 등의 소견으로 진단한다. Western-Blot은 HIV의 특정 단백질에 반응하는 항 HIV 항체를 검출하는 방법으로, envelop 단백질(gp160, gp120, gp41), gag 핵심 유전자 단백질(p55, p24, p17) 그리고 중합효소 유전자 단백질(p66) 등이 진단에 유용하다. Western-Blot의 결과를 판정하는 기준은 약간씩 차이가 있는데, 세계보건기구(WHO) 기준에 따르면 gp41, gp120, gp160 중 두 밴드 이상 검출되면 양성이며, 미국 질병통제센터(CDC) 기준으로는 p24, gp41, gp120/160 중 2개 이상의 밴드가 발견되면 양성으로 판정한다(9). 항체반응 밴드가 있는데 양성 판정기준을 만족하지 못할 경우 불확정(indeterminate)으로 판정한다. 불확정 판정은 초감염이나 HIV-2와의 교차반응, 혈청 전환, 자가면역 질환, 혹은 설명할 수 없는 원인 등으로 나타날 수 있다(9). WHO는 Western-Blot 결과가 불확정(indeterminate)일 경우라도 병력상 HIV 감염이 강력하게 의심되는 상황이라면 최소한 6개월까지 Western-Blot을 반복적으로 검사할 것을 권고하고 있다(9). HIV 항체 검사인 ELISA 또는 Western-Blot 검사에서 양성으로 나오기까지는 초감염 후 약 3-4주에서 수 개월이 지나야 하는 반면, 혈장 내 HIV RNA는 감염 11일 내에 양성으로 나타나기 때문에, 임상적으로 급성 HIV 감염이 의심되는 경우 HIV RNA 검사를 추가적으로 시행해 볼 수 있으며, HIV RNA 역가가 50,000 copies/mL 이상일 경우 급성 HIV 감염을 진단할 수 있다(1,

2, 10). HIV-1 RNA는 일반적으로 초감염시 100,000 copies/mL 이상이며, 바이러스 감염 10일 후 부터 검출되고 20-30일 사이에 최고 수치를 보인다. 그러나 HIV-1 RNA level이 10,000 copies/mL 이하일 때에는 위양성을 의심해야 한다(3).

본 증례는 병력상 한달 전 HIV에 노출되었고, CD4+ 림프구수가 260/mm³ 으로 감소되어 있었으며 간기능 검사의 이상, 뇌척수액 림프구 증가증, Western-Blot, HIV RNA 575,362 copies/mL 인 점으로 미루어 급성 HIV 증후군으로 진단하였다.

급성 HIV 증후군으로 인한 급성 뇌수막염은 드물게 나타나며 유일한 증상일 수 있다. Li et al은 발열, 두통으로 급성 뇌수막염 치료를 받았던 환자 두 명에서 HIV 감염을 진단하였고, 급성 뇌수막염의 원인이 명확하지 않을 경우 HIV 감염을 고려해 봐야 한다고 권고하고 있다(11). 국내에서도 급성 HIV 증후군이 무균성 뇌수막염으로 발현된 증례가 있지만 경련을 첫 증상으로 보인 증례는 아직 보고된 바 없다(12).

HIV 감염 환자에게서 경련은 임상 증상의 하나로서 감염 초기보다는 질병이 진행되어 면역이 억제되어 있는 만성 지속성 상태에서 호발한다고 알려져 있다. 그러나 경련은 HIV 감염의 어느 단계에서도 일어날 수 있으며 전체감염자의 3-11%에서 발생한다고 보고 되고 있다(4, 13, 14). HIV에 의한 신경학적 증상은 CD4+ T 림프구 수치와 밀접한 관련이 있다(6). CD4+ T 림프구 수치가 감소되었다는 것은 혈액 속의 HIV 바이러스 부하가 증가되었다는 것을 의미하며, 면역기능이 억제되어 있는 상태이므로 기회감염의 빈도가 증가될 수 있다. 경련의 흔한 원인으로는 국소 뇌 병변, 급성 수막염, 중추신경계 감염, 림프종, 진행 다초점백색질증, 대사 교란, HIV 자체에 의한 경우 등이 있다(4-7). 진행된 HIV 감염 환자에게서 발생한 경련의 약 75%의 환자들에게서 명확한 원인이 밝혀져 있으므로, HIV 감염환자에게 경련이 발생했을 때에는 원인에 대한 추가 검사가 필요하다(5).

HIV 감염환자에게 발생한 경련은 재발할 가능성이 있으며 추후 잔질로 진행하거나 비가역적인 신경 손상의 위험성이 있으므로 적극적인 항경련 치료가 필요하다(4, 7, 15). 첫 번째 선택 약제로는 phenytoin이 가장 선호되지만, 약 10%의 환자에서 피부 발진, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 간기능 장애 등의 부작용이 발생하므로 phenobarbital 혹은 valproate 투약이 필요한 경우도 있다. 이상적인 항경련제의 조건은 HIV 증식을 일으키지 않으며, 단백질 결합능이 제한되고, 간 효소인 cytochrome P450에 대한 영향이 없어야 한다. 또한, 장기적인 항경련제 투여는 protease inhibitor 혈중 농도를 낮출 수 있으므로 기존에 투여되고 있던 약물과 약물-약물 혹은 약물-질병간 상호작용이 없어야 한다(7, 13). 적절한 항경련제 농도가 유지되고 있음에도 불구하고 경련이 지속될 시에는 전산화 단층촬영을 통해 뇌 실질의 병변을 반드시 확인해 보아야 한다.

본 증례를 치료하기 위해서는 경련과 급성 HIV 증후군의 치료라는 두 가지 측면을 모두 고려하여야 한다. 급성 HIV 증후군에서의 경련은 아직 보고된 증례가 없기 때문에 치료 지침이 정해져 있지는 않다. 따라서 만성 HIV 감염에서 발생한 경련에 준해 phenytoin으로서 항경련 치료를 하였고, 특별한 부작용 없이 증상의 호전을 보였다. 항레트로바이러스 치료는 환자 본인이 HIV 감염환자라는 사실을 받아들이지 못했고, 경련 증상이 사라짐에 따라 전신상태가 호전되었기 때문에 진단 당시 즉시 시작하지 않았다(3).

요약하면, 환자는 경련을 주소로 전원되었고 병력과 CD4+ T 림프구, HIV RNA, Western-Blot 검사 결과로 급성 HIV 증후군이 진단되었다. 뇌척수액 검사상 뇌수막염을 유발할 수 있는 중추신경계의 여러 감염원인(톡소포자충, 결핵, 크립토코쿠스, 거대세포바이러스)을 제외하였고 전산화 단층촬영과 자기공명 영상 촬영에서 경련에 합당한 국소 뇌병변 보이지 않아 HIV의 직접적인 뇌신경 침범으로 인한 경련으로 진단하였다. 이후 항경련제(diphenylhydantoin 100 mg three times per day) 복용하면서 경련 재발하지 않았고 특별한 부작용 보이지 않아 외래 추적관찰 계획하며 퇴원하였다.

References

1. Lim YH, Chang SJ, Won YW, Hong SM, Cheon SM, Shin JH, Pai HJ. Two cases of acute human immunodeficiency virus syndrome presenting as an acute febrile disease. *Korean J Med* 2005;69:451-6.
2. Jeong JH, Cheun JY, Kim JD, Lee JH, Won HK, Park JH, Kim YK. Acute human immunodeficiency virus infection managed with highly active antiretroviral therapy. *Korean J Med* 2009;76:769-72.
3. Zetola NM, Pilcher CD. Diagnosis and management of acute HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:19-48.
4. Kellinghaus C, Engbring C, Kovac S, Möddel G, Boesebeck F, Fischera M, Anneken K, Klönne K, Reichelt D, Evers S, Husstedt IW. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients. *Seizure* 2008;17:27-33.
5. Modi M, Mochan A, Modi G. New onset seizures in HIV-seizure semiology, CD4 counts, and viral loads. *Epilepsia* 2009;50:1266-9.
6. Bolokadze N, Gabunia P, Ezugbaia M, Gatserelia L, Khechiashvili G. Neurological complications in patients with HIV/AIDS. *Georgian Med News* 2008;165:34-8.
7. Satishchandra P, Sinha S. Seizures in HIV-seropositive individuals: NIMHANS experience and review. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 6:33-41.
8. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998;339:33-9.
9. Tebourski F, Slim A, Elgaaied A. The significance of combining World Health Organization and Center for Disease Control criteria to resolve indeterminate human immunodeficiency virus type-1 Western blot results. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48:59-61.
10. Busch MP, Lee LL, Satten GA, Henrard DR, Farzadegan H, Nelson KE, Read S, Dodd RY, Petersen LR. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995;35:91-7.
11. Li CM, Lee YY, Ho YR. Acute meningoencephalitis as initial presentation of human immunodeficiency virus infection: report of two cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:195-8.
12. Cho CB, Lim TK, Kim JH, Kim SJ, Kim YJ, Choi SR, Lee SS. A case of acute human immunodeficiency virus syndrome presenting as aseptic meningitis. *Korean J Med* 2009;77 Suppl 1:S217-20.
13. Bhigjee AI. Seizures in HIV/AIDS: a southern African perspective. *Acta Neurol Scand* 2005;Suppl 181:4-7.
14. Power C, Boissé L, Rourke S, Gill MJ. NeuroAIDS: an evolving epidemic. *Can J Neurol Sci* 2009;36:285-95.
15. Lee KC, Garcia PA, Alldredge BK. Clinical features of status epilepticus in patients with HIV infection. *Neurology* 2005;65:314-6.