

# HIV 감염 환자에서 발생한 대퇴골두 무혈성괴사: 증례보고 및 문헌고찰

박진용 · 전강일 · 김민재 · 정영희 · 이명진 · 김남중 · 오명돈

서울대학교 의과대학 내과학교실

## Avascular Necrosis of Femoral Head in HIV-infected Patients: Case Reports and Review of the Literature

After introduction of highly active antiretroviral therapy, the incidence of opportunistic infections and malignancies in HIV patients decreased. On the other hand, several osteoarticular complications are increasingly reported. Avascular necrosis of femoral head is one of such complications. HIV-infected patients have an 100-fold increased risk of avascular necrosis of femoral head compared to the general population. Many risk factors for this debilitating complication have been suggested. This paper reports five cases of avascular necrosis of femoral head in HIV-infected patients with review of literature.

**Key Words:** Osteonecrosis, Femur, Human immunodeficiency virus

### 서론

골괴사 혹은 무혈관괴사는 골조직의 괴사를 특징으로 하는 질환으로 주로 고관절을 침범하지만 어깨, 팔목, 무릎, 발목 등의 관절을 침범하기도 한다. 1990년 HIV 감염 환자에서 대퇴골두무혈관괴사가 발생함이 처음 보고되었으며, 1996년 효과적인 항레트로바이러스제가 도입된 이후로도 발생빈도가 지속적으로 증가하고 있다[1, 2]. HIV 감염환자에서 증상을 동반한 대퇴골두무혈관괴사의 발생위험도는 HIV에 감염되지 않은 사람에 비해 약 100배 가량 높다[3, 4].

대퇴골두무혈관괴사가 발생하면 통증으로 인해 삶의 질이 떨어지고, 수술적 치료가 필요한 경우가 흔하기 때문에 HIV 감염환자를 진료하는 의료진은 이에 대한 의학 지식을 갖추고 있어야 한다. 외국 문헌에는 HIV 감염환자에서 발생한 대퇴골두무혈관괴사에 대한 보고가 여러 차례 이루어진 바 있었으나, 국내에서는 아직까지 1례만 보고된 바 있다[5]. 저자들은 HIV 감염환자에서 발생한 대퇴골두무혈관괴사 5례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증례

2004년부터 2010년까지 서울대학교병원에서 경과관찰을 받았던 HIV 감염환자

Jinyong Park, Kangil Jun, Min Jae Kim, Younghee Jung, Myung Jin Lee, Nam Joong Kim, and Myoung-don Oh

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: June 12, 2012

Revised: December 5, 2012

Accepted: December 6, 2012

Correspondence to Nam Joong Kim, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehangno, Chongro-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-0835, Fax: +82-2-762-9662

E-mail: molder@unitel.co.kr

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

중 5명의 환자에서 대퇴골두무혈관괴사가 발생하였다. 대퇴골두무혈관괴사가 발생한 5명의 특징을 Table 1에 요약하였다.

### 증례 1

33세 여성이 18개월 동안 서서히 악화되는 좌측 고관절 부위 통증으로 입원하였다. 7년 전 HIV 감염을 진단받았고 폐포자충 폐렴으로 스테로이드 보조치료를 받은 적이 있었다. 7년전부터 항레트로바이러스제를 투여 받았다. Zidovudine, lamivudine, didanosine, stavudine, efavirenz 투여력이 있으며 증상 발현시기에는 zidovudine, lamivudine, abacavir를 복용 중이었다. Patrick test 양성이었고 고관절 움직임의 범위는 제한되어 있었다(굽힘 90도, 내회전 0도, 외회전 35도, 외전 15도, 내전 20도). 말초 혈액검사에서 백혈구 7,970/mm<sup>3</sup>였고, 혈청 C-반응 단백값은 0.17 mg/dL이었다. CD4+ T 세포수는 853 cells/mm<sup>3</sup>였고 혈중 HIV RNA는 측정 한계치 이하였으며 혈청 지질 수치는 정상이었다. 고관절 방사선 사진에서 양측 고관절의 대퇴골두무혈관괴사 소견이 관찰되었다(Fig 1). 전신마취하에 좌측 고관절의 인공관절치환술을 시행하였으며 6개월 후에 우측 고관절의 인공관절치환술을 시행하였다. 수술 후 통증은 현저하게 호전되어 외래경과관찰 중이다.

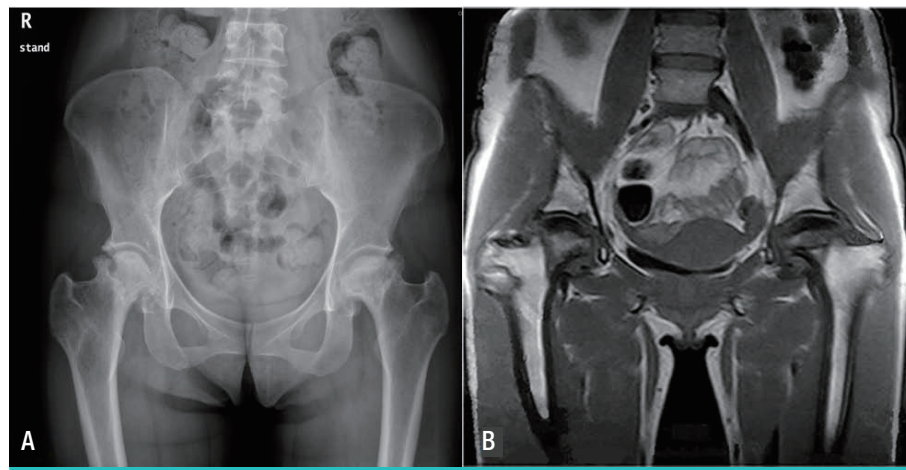
### 증례 2

35세 남성이 4개월 전부터 진행되는 우측 고관절 부위 통증과 절름발이 걸음으로 입원하였다. 11년 전 HIV 감염 진단받았고 이후 항레트로바이러스제를 투여 받았다. Zidovudine, lamivudine, indinavir,

nelfinavir, ritonavir boosted lopinavir 투여력이 있으며 증상발현시기에는 zidovudine, lamivudine, efavirenz를 복용 중이었다. 다른 병력으로 우울증, 고중성지질혈증이 있었다. Patrick test 양성이었고 고관절 움직임의 범위는 제한되어 있었다(굽힘 125도, 내회전 20도, 외회전 45도, 외전 30도, 내전 50도). 말초 혈액검사에서 백혈구 5,190/mm<sup>3</sup>였고, 혈청 C-반응 단백값은 0.83 mg/dL이었다. CD4+ T세포수는 311 cells/mm<sup>3</sup>였고 혈중 HIV RNA는 측정 한계치 이하였다. 고관절 방사선 사진에서 양측 고관절의 대퇴골두무혈관괴사 소견을 보였다. 전신마취 하에 우측 고관절의 인공관절치환술을 시행하였다. 이후 증상이 현저히 호전되었다.

### 증례 3

39세 남성이 24개월 동안 서서히 악화되는 양측 고관절 부위 통증과 보행에 지장을 초래하는 절름발이 걸음으로 입원하였다. 7년 전 HIV 감염을 진단받고 stavudine, lamivudine, ritonavir boosted lopinavir를 복용 중이었으며 투약기간은 2년이었다. 다른 병력으로 4년 전 거대세포바이러스 망막염이 발생하여 좌안 실명 상태였으며 2년 전에 폐포자충폐렴으로 스테로이드 보조치료를 받은 적이 있었다. Patrick test 양성이었고 고관절 움직임의 범위는 제한되어 있었다(굽힘 100도, 내회전 0도, 외회전 50도, 외전 80도). 말초 혈액검사에서 백혈구 4,920/mm<sup>3</sup>였고 혈청 C-반응 단백값은 0.22 mg/dL이었다. CD4+ T 세포수는 130 cells/mm<sup>3</sup>였고 혈중 HIV RNA 측정치는 460 copies/mL이었으며 고중성지질혈증을 보였다. 고관절 방사선 사진에서 양측



**Figure 1.** (A) Pelvis plain X-ray showed osteonecrosis of bilateral femoral heads and necks with collapse (B) T1 weighted magnetic resonance (MR) images show the necrosis and collapse of the bilateral femoral heads.

**Table 1.** Summary of the Cases of Avascular Necrosis of the Femoral Head in HIV-infected Patients

Case no	Age/Sex	Duration of HAART	Receiving and Regimen of HAART	CD4 count (cells/ $\mu$ L)	HIV RNA titer (copies/mL)	Presenting symptoms	Location	Other risk factors for avascular necrosis
1	33/F	7 years	Yes (ZDV, 3TC, ABC)	853	<50	hip pain	bilateral	corticosteroid
2	35/M	11 years	Yes (ZDV, 3TC, EFV)	311	<50	hip pain	bilateral	hyperlipidemia
3	39/M	2 years	Yes (d4T, 3TC, LPV/r)	130	460	hip pain	bilateral	corticosteroid, hyperlipidemia
4	30/M	3 years	Yes (d4T, 3TC, EFV)	429	<50	hip pain	bilateral	corticosteroid
5	46/M	3 years	Yes (ZDV, 3TC, LPV/r)	463	<50	hip pain	bilateral	hyperlipidemia

HAART, Highly active antiretroviral therapy; ZDV, zidovudine; d4T, stavudine; 3TC, lamivudine, ABC, abacavir; EFV, efavirenz; LPV/r, lopinavir/ritonavir

고관절의 대퇴골두 무혈관괴사 소견을 보였다. 우측 고관절의 인공관절치환술을 시행하였고 4개월 후 좌측 고관절의 인공관절치환술을 시행하였다. 통증 호전되어 외래 경과관찰 중이다.

#### 증례 4

30세 남성이 24개월 동안 서서히 악화되는 좌측 고관절 부위 통증과 12개월 전에 시작된 우측 고관절 부위 통증으로 입원하였다. 6년 전 HIV 감염을 진단받았고, 3년 전 stavudine, lamivudine, boosted lopinavir 투여 시작하였으나 부작용 때문에 stavudine, lamivudine, efavirenz로 변경하여 유지 중이었다. 항레트로바이러스제 투약 초기에 피부발진 발생하여 1년간 피부과에서 스테로이드 주사 및 경구약을 투여 받은 적이 있었다. Patrick test 양성하였고 고관절 움직임의 범위는 제한되어 있었다(굽힘 90도, 내회전 30도, 외회전 10도, 외전 45도, 내전 0도). 말초 혈액검사에서 백혈구  $13,200/\text{mm}^3$ 였고, 혈청 C-반응 단백값은  $2.73 \text{ mg/dL}$ 이었다.  $\text{CD4}^+$  T 세포수는  $429 \text{ cells}/\text{mm}^3$ 였고 혈중 HIVRNA는 측정 한계치 이하였다. 고지혈증 소견은 없었다. 고관절 방사선 사진에서 양측 고관절의 대퇴골두 무혈관괴사 소견을 보였다. 좌측 고관절의 인공관절치환술을 시행하였고 2개월 후 우측 고관절의 인공관절치환술을 시행하였다. 수술 후 증상이 호전되어 외래 경과관찰 중이다.

#### 증례 5

46세 남성이 4개월 전부터 시작된 좌측 고관절 부위 통증으로 입원하였다. 3년 전 HIV 감염을 진단받았고 이때부터 zidovudine, lamivudine, ritonavir boosted lopinavir를 복용 중이었다. 내원 5년 전 결핵성 림프절염으로 항결핵제를 투여받은 적이 있었다. Patrick test 양성하였고 고관절 움직임의 범위는 제한되어 있었다(굽힘 130도, 내회전 30도, 외회전 70도, 외전 45도, 내전 80도). 말초 혈액검사에서 백혈구  $4,610/\text{mm}^3$ 였고, 혈청 C-반응 단백값은  $0.15 \text{ mg/dL}$ 이었으며 고중성지질혈증 소견이 있었다.  $\text{CD4}^+$  T 세포수는  $463 \text{ cells}/\text{mm}^3$ 였고 혈중 HIVRNA는 측정 한계치 이하였다. 고관절 방사선 사진에서 양측 고관절의 대퇴골두 무혈관괴사 소견을 보였다. 좌측 고관절의 인공관절치환술을 시행하였으며 외래에서 경과관찰 중이다.

## 고찰

대퇴골두 무혈관괴사가 발생하였던 5명의 HIV 감염환자 모두 항레트로바이러스제를 투여 받고 있었고, 진단 시점의  $\text{CD4}^+$  T 세포수는  $130\text{--}853 \text{ cells}/\text{mm}^3$ 의 분포를 보였으며, 4명에서 HIVRNA 역가는 측정 한계치 미만이었다. 5명 모두 수개월에 걸쳐 서서히 악화되는 편측 혹은 양측의 고관절 통증으로 발현하였으며, 2명은 절름발이 걸음을 보였다.

HIV에 감염되지 않은 사람에서 대퇴골두 무혈관괴사의 발생빈도는 0.01–0.13% 정도인데 비해 HIV 감염환자에서 대퇴골두 무혈관괴사의 발생빈도는 0.08–1.33% 정도로 알려져 있다[6]. 대퇴골두 무혈관괴사

는 대퇴골두의 혈관이 막히거나 방사선 치료 등에 의해 손상될 때 발생한다. 대퇴골두 무혈관괴사의 위험인자는 매우 다양하며 스테로이드 사용, 응고항진상태, 알코올 남용, 고지혈증, 방사선 치료, 채장염, 과체중 등이 알려져 있다. 특히 적은 용량의 코르티코스테로이드 투여도 대퇴골두 무혈관괴사와 연관이 있다는 보고가 있기 때문에 HIV 감염환자에서 코르티코스테로이드 투여에 주의해야 한다. 5명의 증례 중 3명에서 코르티코스테로이드 투여력이 있었고, 3명에서 고지혈증이 동반되었다.

HIV 감염환자에서 대퇴골두 무혈관괴사의 위험인자로는 일반적인 위험인자 이외에도 HIV 감염 자체, 항레트로바이러스제 사용, 특히 단백분해효소 억제제의 사용, megestrol acetate 사용, 테스토스테론 호르몬제 사용 등이 보고된 바 있다[6–8]. 하지만, 항레트로바이러스제가 대퇴골두 무혈관괴사와 연관이 없다는 보고도 있어[9] 항레트로바이러스제가 대퇴골두 무혈관괴사의 유발요인일 것으로 추정하지만 약제 자체가 골괴사를 유발하는지, 약제 사용에 따른 이상지질혈증 등에 의해 골괴사가 유발되는지는 아직 논란이 있다[10, 11]. 2명의 환자는 2가지의 뉴클레오시드 역전사효소 억제제와 1가지의 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제를 투여 받고 있었고, 다른 2명의 환자는 2가지의 뉴클레오시드 역전사효소 억제제와 1가지의 단백분해효소 억제제를 투여받고 있었다. 다른 1명은 3가지의 뉴클레오시드 역전사효소 억제제를 투여받고 있었다. HIV 감염환자에서는 HIV에 감염되지 않은 환자에 비해 혈중 IL-6, TNF- $\alpha$  등의 염증매개물질이 증가되어 있고, 증가한 염증매개물질이 골괴사 발생에 관여할 것으로 추정하고 있다[12].

대퇴골두 무혈관괴사는 보통 20–50세 사이의 연령에서 발생하며 남자에서 호발하는 것으로 알려져 있다. 전형적인 임상상은 본 증례들처럼 서서히 진행되는 고관절 통증이다. 편측 혹은 양측을 침범하며 처음에는 경미한 통증이지만 서서히 정도가 심해지고 관절의 운동제한, 특히 외전 제한이 뚜렷해진다. 하지만 이러한 증상이나 징후들은 비특이적이어서 골관절염, 류마티스 관절염과 구분되지 않기 때문에 진단을 위해 영상검사가 필요하다. 가장 먼저 시행할 영상검사는 단순촬영 검사이고, 진단이 확실하지 않을 때에는 민감도와 특이도가 가장 우수한 MRI 검사를 시행한다. 핵의학 검사는 주로 질병단계의 결정에 사용된다[13].

초기의 대퇴골두 무혈관괴사 환자에게는 체중감량과 같이 위험인자를 줄이는 방안을 추천하며, 진통제로 증상을 조절한다. 최근에비스포스포네이트(bisphosphonate)를 대퇴골두 무혈관괴사의 치료에 사용하는 시도가 있었으며 턱관절 골괴사가 합병할 수 있으므로 유의해야 한다[14]. 대퇴골두 무혈관괴사가 진행한 경우에는 여러 가지 형태의 수술적 치료가 필요하게 된다. HIV 감염환자에서 증상이 있는 대퇴골두 무혈관괴사 환자 40명을 대상으로 평균 7.5년간 추적관찰을 하였더니 29명에서 수술적 치료가 필요하였다[15]. 증상을 동반한 대퇴골두 무혈관괴사의 진행 속도는 빠르며 약 59%의 환자에서 결국 인공관절치환술이 필요하였다는 보고도 있다[16].

HIV 감염환자를 진료하는 의료진은 대퇴골두 무혈관괴사에 대한 의학적 지식을 알고 있어야 한다. 만약 HIV 감염환자에서 점진적으로 진행

하는 고관절 통증이나 관절운동 장애가 있을 때에는 대퇴골두무혈관 괴사를 의심하고 이에 대해 적절한 진단과 치료를 시행해야 한다.

## References

1. Goorney BP, Lacey H, Thurairajasingam S, Brown JD. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV infection. *Genitourin Med* 1990;66:451-2.
2. Keruly JC, Chaisson RE, Moore RD. Increasing incidence of avascular necrosis of the hip in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:101-2.
3. Hasse B, Ledergerber B, Egger M, Flepp M, Bachmann S, Bernasconi E, Egger M, Guyot S, Hirschel B, Weber R, Günthard HF; Swiss HIV Cohort Study. Antiretroviral treatment and osteonecrosis in patients of the Swiss HIV Cohort Study: a nested case-control study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:909-15.
4. Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, Mican JM, Liu S, Gerber LH, Blackwelder WC, Falloon J, Davey RT, Polis MA, Walker RE, Lane HC, Kovacs JA. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002;137:17-25.
5. Park KS, Diwanji SR, Park SJ, Cho SG, Yim JH, Yoon TR. Avascular necrosis of femoral head treated by total hip replacement in AIDS patients: a case report. *J Korean Hip Soc* 2007;19:508-12.
6. Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS* 2003;17:1-9.
7. Molia AC, Strady C, Rouger C, Beguinot IM, Berger JL, Trenque TC. Osteonecrosis in six HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2004;38:2050-4.
8. Koller E, Mann M, Malozowski S, Bacsanyi J, Gibert C. Aseptic necrosis in HIV seropositive patients: a possible etiologic role for megestrol acetate. *AIDS Patient Care STDS* 2000;14:405-10.
9. Calza L, Manfredi R, Mastroianni A, Chiodo F. Osteonecrosis and highly active antiretroviral therapy during HIV infection: report of a series and literature review. *AIDS Patient Care STDS* 2001;15:385-9.
10. Glesby MJ, Hoover DR, Vaamonde CM. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *J Infect Dis* 2001;184:519-23.
11. Mary-Krause M, Billaud E, Poizot-Martin I, Simon A, Dhiver C, Dupont C, Salmon D, Roudiere L, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database. Risk factors for osteonecrosis in HIV-infected patients: impact of treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20:1627-35.
12. Sighinolfi L, Carradori S, Ghinelli F. Avascular necrosis of the femoral head: a side effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV patients? *Infection* 2000;28:254-5.
13. Lee MJ, Corrigan J, Stack JP, Ennis JT. A comparison of modern imaging modalities in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Radiol* 1990;42:427-32.
14. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Osteonecrosis of the jaw related to the use of bisphosphonates. *Curr Opin Oncol* 2007;19:315-22.
15. Hernigou P, Poignard A, Nogier A, Manicom O. Fate of very small asymptomatic stage-I osteonecrotic lesions of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:2589-93.
16. Morse CG, Mican JM, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Formentini E, Kovacs JA. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:739-48.