EnM Endocrinol Metab 26(3):253-257, September 2011
http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2011.26.3.253

CASE REPORT

후천성 면역결핍증 환자에서 발현된 일차성 부신기능부전 1예

최재호 · 전 숙 · 황유철 · 손준성[1] · 오승준 · 안규정 · 정호연 · 우정택 · 김성운 · 김진우 · 김영설 · 정인경

경희대학교 의과대학 내분비대사내과, 감염내과[1]

A Case of Primary Adrenal Insufficiency in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Jae Ho Choi, Suk Chon, Yu Chul Hwang, Jun Seong Son[1], Seung Joon Oh, Kyu Jeung Ahn, Ho Yeon Chung, Jeong Taek Woo, Sung Woon Kim, Jin Woo Kim, Young Seol Kim, In-Kyung Jeong

Department of Endocrinology and Metabolism, Infection[1], College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

The adrenal gland is the most commonly involved endocrine organ in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). Adrenal function abnormality is more common in HIV patients than in the general population. It is important to recognize the condition of adrenal insufficiency, as this adrenal disorder may prove fatal if left untreated. Herein, we report a case of primary adrenal insufficiency in a 37-year-old male patient with acquired immunodeficiency syndrome. The patient complained of fever, general weakness, and fatigue. Impaired adrenal function was noted in the rapid ACTH stimulation test. After steroid supplementation, the patient's symptoms were improved. Therefore, HIV care physicians should ascertain adrenal dysfunction in HIV patients when they complain of fever and general weakness. (*Endocrinol Metab* 26:253-257, 2011)

Key Words: Adrenal insufficiency, Cortisol, Human immunodeficiency virus

서 론

부신기능부전은 후천성 면역결핍증을 가진 환자에서 가장 흔하게 발생하는 내분비 장애이며, 진단과 치료가 지연될 경우 매우 치명적일 수 있다[1]. 후천성 면역결핍증 환자에서 부신기능부전의 발생 빈도는 5-8%로 정상인에서의 발생 빈도보다 훨씬 높다[2]. 더구나 후천성 면역결핍증 환자와 같이 면역기능 저하상태에서 부신기능의 보존은 스트레스에 대처하는 대사과정 중 매우 중요하여 부신기능의 부전으로 인해 코르티솔의 결핍이 발생하면 이는 결국 이환율과 사망률을 증가시킬 수 있다[3]. 하지만 부신피질기능부전증의 증상과 후천성 면역결핍증 환자의 증상이 서로 비슷하여 이를 의심하기 쉽지 않으며 급속 부신피질 자극검사를 시행하지 않으면 놓치기 쉽다. 부신은 후천성 면역결핍증 환자에서 기회감염이나 카포시 육종에 의해 가장 빈번하게 침범되는 내분비 기관이다[4,5]. 주로 cytomegalovirus 감염에 의해 일어난 부신피질과 수질의 감염, 괴사가 부검 후 관찰되었으며, 그 외에도 *mycobacterium tuberculosis, Toxoplasma gondii* 등의 균에 의한 다른 기회감염에 의해서도 발생할 수 있다[6]. 저자들은 후천성 면역결핍증을 가진 환자에서 일차성 부신피질기능부전증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 38세 남자

주소: 전신쇠약감과 발열

현병력: 내원 2년 전 인간면역결핍 바이러스(HIV) 감염 진단받고 고활성 항레트로바이러스 요법(highly active anti-retroviral therapy, HAART) 시행 받으면서 1년 동안 감염내과에서 치료받다가 임의로

Received: 10 June 2010, Accepted: 6 January 2011
Corresponding author: In-Kyung Jeong
Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University School of Medicine, 1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
Tel: +82-2-440-6126, Fax: +82-2-440-6295, E-mail: jik1016@khu.ac.kr

Copyright © 2011 Korean Endocrine Society

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.

치료 중단하고 지내던 자로 내원 1달 전부터 갑자기 발생한 전신쇠약감과 발열 동반되어 입원하였다.

과거력: 내원 15년 전 폐결핵을 진단 및 치료 받고 완치판정 받은 자로 내원 2년 전 일반적인 치료에 반응하지 않는 인후통, 발열, 두통으로 응급실 경유 입원하여 HIV 양성 판정, 급성 HIV 감염 증후군 상태로 판명되었고 Zidovudine, Lamivudine, Efavirenz 투여하다가 1달 후 Zidovudine을 Didanosine으로 변경하여 치료를 지속하였다. 1년간 치료를 받은 후 임의로 치료 중단하고 별다른 증상 없이 지내다가 내원 1달 전부터 갑작스럽게 발생한 전신쇠약감 발생하였고 일상생활을 하기 힘들 정도로 심해지자 감염내과로 입원하였다. 발열 및 전신쇠약감에 대한 원인을 조사하였으나, 감염에 해당하는 특이 소견 보이지 않아 HAART 치료를 재시작했으나 Didanosine에 의한 fever 발생하여 HAART 즉시 중단하고 경과관찰하기로 하던 중 전신쇠약감, 발열 등의 증상이 지속되어 내분비내과로 의뢰되었다.

사회력: 흡연력, 음주력 없음

가족력: 특이사항 없음

진찰 소견: 내원 당시 생체 징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박 84회/분, 호흡 20 회/분, 체온 37.2℃였다. 만성 병색이었으며 의식은 명료하였고 2달간 약 2 kg 가량의 체중 감소가 있었다. 환자는 과거에 비해 얼굴이 많이 검어졌고 액모와 음모가 감소하였다고 호소하였다. 신체 진찰에서 전신 자반 및 피부와 구강점막에 색소 침착은 없었고, 구강이나 비인두강 궤양은 관찰되지 않았다. 흉부 및 복부 진찰은 정상 소견이었고, 신경학적 검사에서 특이소견은 없었다. 촉진 상 만져지는 림프절은 없었다.

검사 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 4400/mm^3 (호중구 65.8%, 림프구 28.0%, 호산구 0.7%), 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 237,000/mm^3, PT 13.0초, aPTT 33.7초였다. 적혈구침강속도 13 mm/hr, C-반응 단백 0.16 mg/dL였고, 말초혈액 도말검사에서 정구성 정색소성 적혈구가 관찰되었고, 용혈이 관찰되지는 않았다. 내원 한달 전 CD4+림프구 수는 257 cells/μL (26%)였고 이번 입원 시에는 381 cells/μL (31%)로 200개 이하의 감소는 없어 기회감염의 위험이 증가하지는 않았다. 또한 HIV RNA는 142,534 copies/mL였다.

혈청 생화학 검사에서 총 단백질 6.9 mg/dL, 알부민 4.2 mg/dL, 총 콜레스테롤 167 mg/dL, AST/ALT 18/8 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, BUN 11 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL, Na/K/Cl 143/3.9/109 mEq/L였다. 일반 요검사에서 비중 1.050, 요단백 음성, 고배율 요현미경 검사에서 백혈구 2-4개가 관찰되었다.

원인 미상의 발열 원인을 진단하기 위해 각종 검사를 실시하였다. 호흡기 감염을 감별하기 위한 미생물특수검사에서 레지오넬라, 폐렴구균 항원, 혈액 mycoplasma 항체는 음성이었다. Cytomegalovirus 감염을 확인하기 위한 검사에서 CMV-IgG는 역가 69로 이전과 변화 없었고 CMV 항원혈증은 음성이었다. EBV 감염 검사에서는 viral capsid-IgM 음성, viral capsid-IgG 양성, EA-DR IgM과 EBNA IgG는 음성으로 현성감염은 없었다. 기타 항원 검사에서 Toxoplasma-IgM과 IgG, Aspergillus 항원은 음성이었다. 객담, 소변, 혈액, 인후의 검체의 균 배양 검사 결과, 객담의 TB-PCR, 항산성 염색, 혈액의 Quantiferon-TB 모두 음성이었다.

흉부 단순촬영에서 심비대와 폐부종은 없었고 폐렴의 소견 관찰되지 않았으며 복부 단순촬영에서는 정상 소견 관찰되었다. 환자는 기침과 가래를 지속적으로 경미하게 호소하였으나 흉부 단순촬영에서 이상소견이 없었고 청진상 이상소견이 없어 기타 감염성 폐질환을 감별하기 위해 흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)을 진행하였고 CT상 양측 액와 림프절의 종대 소견 외에는 특이 소견이 없었다. 그 후 우측 액와 림프절의 조직검사를 실시하였고 조직검사 결과는 "반응성 증식(reactive hyperplasia)"으로 보고되었다. 복부 multi-detector CT (Brilliance 64, Phillips, Cleveland, OH, USA) 소견상 부신의 모양은 정상 형태였고 육아종이나 경색, 출혈 석회화 등의 소견은 발견되지 않았다(Fig. 1).

부비동염을 감별하기 위해 부비동 단순촬영을 실시하였고 정상이었으며 뇌 자기공명영상에서도 역시 부비동염 및 기타 뇌실질의 특

Fig. 1. Abdominal CT scan showed normal contour of right (A, C) and left (B, C) adrenal glands (arrows).

http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2011.26.3.253

이소견 관찰되지 않았다.

갑상선기능검사에서는 T3 80 ng/dL, free T4 1.01 ng/dL, TSH 3.65 mIU/L로 모두 정상소견이었고 갑상선 자가 항체는 모두 음성이었다. 그리고 자가 면역 검사상 항핵항체(anti-nuclear antibody)와 류마티스 인자(rheumatoid factor)는 음성이었다. 급속 부신피질자극호르몬 자극검사를 시행한 결과 혈중 코르티솔 농도는 기저치 3.71 μg/dL, 30분째 10.11 μg/dL, 60분째 13.76 μg/dL였으며, 혈중 알도스테론 농도는 기저치 20.0 pg/mL, 30분째 55.9 pg/mL, 60분째 61.2 pg/mL이었으며, 기저 혈중 부신피질자극호르몬 농도는 61.8 pg/mL였다. 부신피질자극호르몬 투여 후 코르티솔, 알도스테론 반응이 모두 저하되어 있었으며 부신피질자극호르몬은 정상의 상한치로 증가되어 있어 일차성 부신피질기능부전증으로 진단할 수 있었다(Fig. 2).

치료 및 경과: 환자는 검사상 HIV 감염과 관련된 기회감염을 배제할 수 있었고 HAART 중단상태였기 때문에 HIV 치료약제에 의한 부작용도 배제할 수 있었다. 급속 부신피질자극호르몬 자극검사 결과로 후천성 면역결핍증에 동반된 일차성 부신피질기능부전증으로 진단하였고 히드로코티손정(hydrocortisone)을 오전 40 mg, 오후 20 mg의 용량으로 투여 시작하여 환자의 발열 및 전신쇠약감 증상이 호전됨에 따라 점차 감량하여 현재는 아침 10 mg, 저녁 5 mg으로 유지하고 있다.

고 찰

본 증례는 후천성 면역결핍증으로 진단 후 약물치료 받다가 치료를 거부하고 지내던 중 발열과 전신쇠약감을 주소로 내원한 환자에게 여러 검사 후 발열의 원인을 찾지 못하다가, 급속 부신피질자극호르몬 자극검사 결과 일차성 부신피질기능부전증으로 진단되어 스테로이드 치료 후 증상 호전된 예이다. 국내에서는 아직까지 후천성 면역결핍증 환자를 대상으로 급속 부신피질 자극호르몬 자극검사를 통한 부신기능의 평가에 대한 논문보고는 없었다. 해외문헌을 살펴보면 부신기능부전의 발생률은 HIV 감염과 그 질병의 단계에 관련이 있다. Dobs 등[7]에 의하면 39명의 HIV 감염 외래 환자 중 7.6%에서 부신기능부전이 관찰되었다. Merenich 등[8]은 무증상의 HIV 감염자 40명을 대상으로 부신기능을 평가하였고 그 결과 부신피질자극호르몬에 정상보다 낮은 반응을 보인 것은 이중 1명(2.5%)으로 보고하였었다. Findling 등[9]은 25명의 HIV 감염 환자를 대상으로 1년 동안 추적관찰을 실시하였다. 연구 시작시점에 시상하부-뇌하수체 축의 기능은 25명 모두 정상이었으나 추적관찰 1년 후 8명에서 코르티솔 농도가 정상임에도 불구하고 부신피질자극호르몬 농도가 상승됨을 관찰하였다. 이는 HIV 감염이 진행하는 1년 동안 시상하부-뇌하수체 축의 기능변화가 발생하였고 부신피질 기능의 감소가 진행되었음을 추측할 수 있는 결과이다. 이 증례의 경우는 급속 부신피질자극호르몬 자극검사에서 코르티솔과 알도스테론의 자극 반응이 모두 저하되어 있었고 부신피질자극호르몬은 정상의 상한치를 보여 일차성 부신피질기능부전증에 합당한 소견이었다.

후천성 면역결핍증 환자에서 시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상은 다양한 양상을 보일 수 있다. 첫째 HIV 감염으로 증가된 IL-1α와 IL-6에 의해 부신의 당질코르티코이드 합성이 증가되거나 시상하부의 CRH 분비를 자극하여 고코르티솔혈증을 보일 수도 있고, 둘째로 IL-2나 IL-4의 증가로 당질코르티코이드가 수용체에 결합하는 것을 억제하여 당질코르티코이드 저항성 상태를 보일 수도 있으며, 셋째 메게스트롤(megesterol)이나, 전신적 또는 국소적인 스테로이드 사용 등으로 의인성 쿠싱증후군에 의한 이차성 부신기능부전, 그리고 넷째로 바이러스나 감염, 종양에 의한 부신의 일차적 파괴로 인

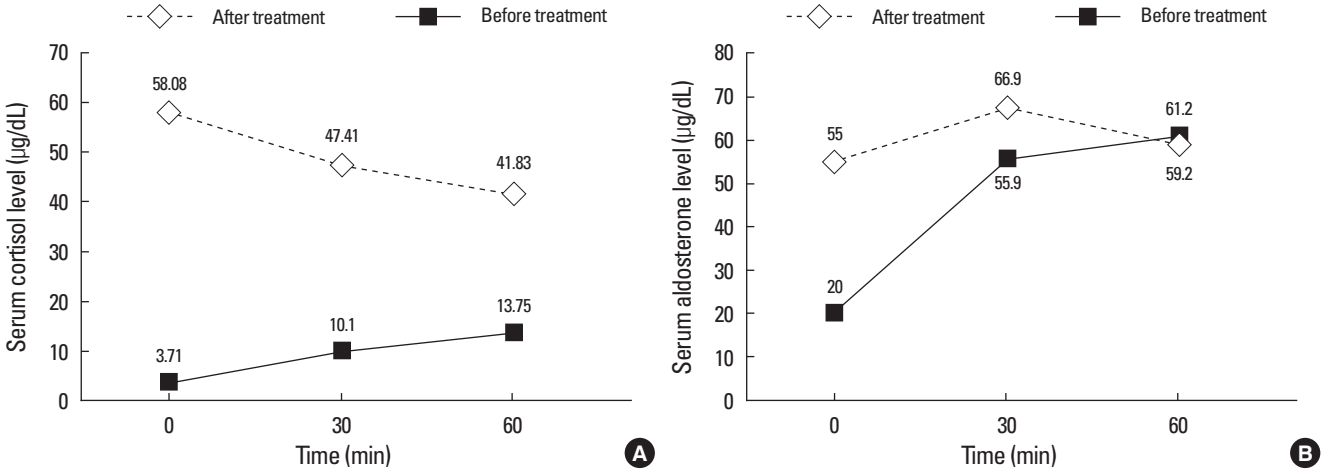

Fig. 2. The results of rapid ACTH stimulation test before and after cortisol replacement therapy. A. Cortisol response after ACTH stimulation was abnormal because the peak cortisol level was less than 18 μg/mL. B. The increased gap of aldosterone after ACTH stimulation was less than 50 pg/mL which suggested decreased response of aldosterone.

Table 1. The causes of primary adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome

후천성 면역결핍증 환자에서 일차성 부신기능부전의 원인	관련논문
1. 직접적인 HIV 감염	[14-16]
2. 감염성 부신기능저하	
CMV 감염	[11]
Mycobacterium avium, Mycobacterium tuberculosis 감염	[18,19]
Toxoplasma gondii 감염	[7]
3. 종양침윤(림프종, 카포시 육종)	[19]
4. 약물	
리팜핀, 케토코나졸이나 메게스트롤의 사용	[12,13,18]
5. 부신 출혈	[18]
6. 자가면역(항부신세포 항체)	[16]
7. 가역적인 억제 사이토카인(TNF-a)의 효과	[14,15]

CMV, cytomegalovirus; HIV, human immunodeficiency virus; TNF, tumor necrosis factor.

한 일차성 부신기능부전이 있다[10].

이 증례와 같이 일차성 부신기능부전을 일으키는 원인에는 여러 가지가 있다(Table 1). HIV 감염 자체에 의한 부신의 직접적인 파괴뿐 아니라 종양(림프종, 카포시 육종 등)에 의한 조직의 완전 파괴, 그리고 CMV, mycobacterium 등에 의한 기회감염이 있을 수 있고 드물게는 응고 병증 등에 의한 이차성 출혈이 있을 수 있다. 이중 CMV 질환은 후천성 면역결핍증 환자에서 흔한 기회감염 중의 하나이다. CMV는 모든 장기를 침범할 수 있지만 특히 부신을 잘 침범한다. 실제로 Pulakhandam 등[11]은 74명의 AIDS 환자를 부검하였고 이중 37명(50%)의 장기 내 세포에서 CMV 봉입체(inclusion body)가 관찰되어 CMV 양성소견을 나타내었다. 37명 중 CMV가 부신을 침범한 경우는 무려 84%였다. 약제의 경우에는 코르티솔 대사를 증가시킨다고 보고되어 있는 리팜핀, 그리고 스테로이드의 합성을 억제하는 케토코나졸이나 페니토인 등이 있다[12,13]. HIV 감염 자체에 의한 부신 파괴 이외에도 싸이토카인과 면역 중재자(immune mediator) 등을 통해 부신의 호르몬 분비능을 감소시킬 수 있다. HIV 감염은 대식세포에 의한 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor)의 생산을 증가시키며[14] 종양 괴사 인자 자체는 부신피질자극호르몬-방출호르몬이 자극하는 부신피질자극호르몬 방출을 손상 시킨다[15]. 또한 HIV 감염은 항 부신세포 항체를 생성하여 부신기능 부전을 일으킬 수도 있다[16].

본 증례 환자는 CT상 경색, 출혈, 석회화, 육아종 등의 이상 소견이 없는 정상 소견이었고, CMV에 대한 IgM 항체나 항원이 혈액에서 검출되지 않았지만, CMV에 대한 IgG가 양성이어서 CMV에 의한 부신의 기회감염 가능성도 배제할 수는 없으나 부신 생검을 통해 확인할 수 없었으므로 가능성은 떨어진다. 또한 부신세포에 대한 항체 검사가 시행되지 않았다는 한계가 있으나, 갑상선에 대한 자가항체나 항핵항체는 음성이었다. 그리고 부신기능에 영향을 주는 메게스트롤이나 리팜핀, 케토코나졸의 약물을 사용하지 않았다. 혈청, 호르몬 자극, 영상학적 검사 결과 등을 통해 기회감염과 이차성 부신기능부전을 배제하였고 HIV 감염 자체에 의한 일차성 부신기능부전으로 생각되는 증례였다. 하지만 본 증례에서는 부신기능부전에서 흔하게 관찰되는 저나트륨혈증이 나타나지 않았다. 이는 급속 부신피질 자극검사에서 보였듯이 코르티솔 수치가 18 이상이 정상이나 13 정도로 부분적인 반응을 보이고 있었기 때문에 발생하지 않았으리라 생각된다.

일반적으로 부신의 90% 이상이 파괴되었을 때 부신기능의 저하가 명백해지며, 특정한 임상적 상황에서는 부신기능부전의 신속한 진단이 매우 중요하다[17]. 그러나 후천성 면역결핍증이 진행된 환자에서는 HIV 감염 자체에 의해 나타나는 증상과 부신기능 저하의 증상이 매우 유사하기 때문에[18,19] 부신기능부전을 의심하고 평가하기 어렵다. 후천성 면역결핍증 환자들은 대부분 피로감, 식욕부진, 오심, 구토, 저혈당, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증의 소견을 보이고 있고, 이와 같은 증상은 부신기능부전의 증상과 유사하기 때문에 HIV 감염 자체와 부신기능부전을 구분하기 어렵게 한다. 이 환자의 경우는 전신쇠약감, 식욕부진 등의 증상이 있었지만 발열도 동반되어 각종 검사를 통해 감염의 가능성을 배제하였고 급속 부신피질자극호르몬 자극검사를 통하여 부신피질기능 저하를 진단 후 스테로이드를 투여, 증상의 개선이 관찰되었다. 현재까지 부신기능부전 환자에서 스테로이드의 적정 용량을 평가할 수 있는 방법이 없다는 치료의 한계점이 있기는 하나, 그 후 이 환자는 하루에 hydrocortisone 15-25 mg으로 유지하고 있으며, 전신쇠약감이 악화될 때나 폐렴과 같은 감염이나 스트레스 상황마다 스테로이드 치료용량을 증량하며 지내고 있다.

본 증례와 같이 후천성 면역결핍증 환자에서 부신기능부전에 합당한 증상이 의심된다면, 우선 급속 부신피질자극호르몬 자극검사를 통해 부신기능부전 유무를 평가해야 하며, 코르티솔 대사에 영향을 끼칠 수 있는 약제를 유의하여 치료해야 하겠다. 또한 국내에서도 후천성 면역결핍증 환자에서 부신기능부전이 동반되는 빈도 및 스테로이드 보충요법의 효과와 적절한 용량에 대한 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Aron DC: Endocrine complications of the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 149:330-333, 1989
2. Masharani U, Schambelan M: The endocrine complications of acquired immunodeficiency syndrome. Adv Intern Med 38:323-336, 1993
3. McKee JI, Finlay WEI: Cortisol replacement in severely stressed patients. Lancet 321:484, 1983
4. Reichert CM, O'Leary TJ, Levens DL, Simrell CR, Macher AM: Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome. Am J Pathol 112: 357-382, 1983

 http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2011.26.3.253

5. Glasgow BJ, Steinsapir KD, Anders K, Layfield LJ: Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. Am J Clin Pathol 84:594-597, 1985
6. Bricaire F, Marche C, Zoubi D, Regnier B, Saimot AG: Adrenocortical lesions and AIDS. Lancet 331:881, 1988
7. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF: Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. Am J Med 84:611-616, 1988
8. Merenich JA, McDermott MT, Asp AA, Harrison SM, Kidd GS: Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. J Clin Endocrinol Metab 70:566-571, 1990
9. Findling JW, Buggy BP, Gilson IH, Brummitt CF, Bernstein BM, Raff H: Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Clin Endocrinol Metab 79:1091-1096, 1994
10. Zapanti E, Terzidis K, Chrousos G: Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in HIV infection and disease. Hormones (Athens) 7: 205-216, 2008
11. Pulakhandam U, Dincsoy HP: Cytomegaloviral adrenalitis and adrenal insufficiency in AIDS. Am J Clin Pathol 93:651-656, 1990
12. Sonino N: The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. N Engl J Med 317:812-818, 1987
13. Leinung MC, Liporace R, Miller CH: Induction of adrenal suppression by megestrol acetate in patients with AIDS. Ann Intern Med 122:843-845, 1995
14. Merrill JE, Koyanagi Y, Chen IS: Interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha can be induced from mononuclear phagocytes by human immunodeficiency virus type 1 binding to the CD4 receptor. J Virol 63:4404-4408, 1989
15. Gaillard RC, Turnill D, Sappino P, Muller AF: Tumor necrosis factor alpha inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. Endocrinology 127:101-106, 1990
16. Salim YS, Faber V, Wiik A, Andersen PL, Hoier-Madsen M, Mouritsen S: Anti-corticosteroid antibodies in AIDS patients. APMIS 96:889-894, 1988
17. Werbel SS, Ober KP: Acute adrenal insufficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 22:303-328, 1993
18. Eledrisi MS, Verghese AC: Adrenal insufficiency in HIV infection: a review and recommendations. Am J Med Sci 321:137-144, 2001
19. Prasanthai V, Sunthornyothin S, Phowthongkum P, Suankratay C: Prevalence of adrenal insufficiency in critically ill patients with AIDS. J Med Assoc Thai 90:1768-1774, 2007