

사람면역결핍바이러스 감염자에서 발생한 신경매독의 세프트리악손 치료 경험 1예

시원근 · 서강흠 · 이문형 · 최보경 · 황진아 · 김춘관
서울보훈병원 내과

Treatment of Neurosyphilis with Ceftriaxone in a Patient Infected with Human Immunodeficiency Virus

The optimal and alternative antimicrobial regimens to treat neurosyphilis in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients remain controversial. Little is known concerning the efficacy of ceftriaxone. A 75-year-old heterosexual man visited an outpatient clinic due to incidentally detected positive serum Venereal disease research laboratory (VDRL) and Fluorescent treponemal antibody absorbed tests in routine preoperative checkup. Because of benzathine penicillin was unavailable to use, 4-week regimen with doxycycline was started. After 2 weeks doxycycline treatment, a severe headache suddenly occurred. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed mild lymphocyte-dominant pleocytosis, increased protein, and weakly reactive VDRL test. ELISA for HIV antibody and Western blot assay revealed he is infected with HIV. Initial CD4+ T cell count was 220/mm³ and the load of HIV RNA was 5,200 copies/mL. The most probable diagnosis was deemed to be neurosyphilis, considering the possibilities of Jarisch-Herxheimer reaction or doxycycline-induced pseudotumor cerebri. In the absence of procaine penicillin G in our hospital, intravenous ceftriaxone was administered and highly active antiretroviral therapy was started. After 14 days of treatment, the patient no longer had a headache and the CSF profile was improved. Additional follow-up CSF analysis was done 3 months after treatment. CSF pleocytosis and protein level were decreased and the CSF VDRL was converted to negative. Ceftriaxone may be a good alternative in the treatment of neurosyphilis in HIV infected patient.

Key Words: Neurosyphilis, Human immunodeficiency virus (HIV), Ceftriaxone

서론

매독은 병원균인 *Treponema pallidum*에 의한 성전염성 질환으로, 1950년대 후반부터 치료에 페니실린이 사용되기 시작하면서 현증 매독 환자가 감소하였으며 우리나라에서도 1970년대 이후 급격히 감소하였지만, 질병관리본부의 표본감시체계 통계자료에 따르면 매독환자는 2001년에는 252건(선천성 매독 제외)이었으나, 2009년에는 1,442건으로 점차 증가 추세를 보이고 있다. 그리고 최근 HIV감염의 증가에 따라 매

Won-Keun Si, Kang-Heum Suh, Moon-Hyoung Lee, Bo-Kyoung Choi, Jin-Ah Hwang, and Choon-Kwan Kim

Department of Internal Medicine, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: November 19, 2010

Revised: March 10, 2011

Accepted: April 5, 2011

Correspondence to Choon-Kwan Kim

Department of Internal Medicine, Seoul Veterans Hospital, 6-2 Dunchon-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-791, Korea

Tel: +82-2-2225-1491, Fax: +82-2-484-8709

E-mail: schenics@naver.com

www.icjournal.org

독과 Human immunodeficiency virus (HIV) 동반감염은 전 세계적으로 증가하며, 그 중요성이 강조되고 있다[1]. 신경매독은 HIV 양성인 집단에서 더욱 호발하여 발병빈도가 3-35% 까지 보고되고 있다[2]. 신경매독의 치료에는 수용성 페니실린 G를 정주하거나 프로카인 페니실린 근주와 경구용 프로베네시드의 동시 복용이 권장된다. 페니실린에 대한 알레르기가 있는 환자에서는 세프트리아손을 사용할 수 있지만[3], HIV 감염자에서 세프트리아손의 신경매독에 대한 치료 효능에 대한 연구는 전 세계적으로 매우 적다. 국내에서는 HIV 감염자에서 신경매독이 발생했을 때 세프트리아손으로 치료하여 보고한 증례가 없다. 이에 저자들은 HIV 감염자에서 발생한 신경매독을 세프트리아손으로 치료한 사례를 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

75세 남자환자가 만성부비동염 수술위해 검사한 혈청 VDRL 검사에서 양성 소견 보여 감염내과 외래를 방문하였다. 기저질환으로 폐결핵으로 인해 폐절제술을 받은 병력이 있으며, 만성 C형 간염 환자이다. 매독 병력에 대한 기억이 없었으며, 매독으로 치료받은 적도 없었다. 혈청 VDRL 검사에서 양성반응(역가 1:32)을 보였고 혈청 트레포네마형 광항체흡착검사(fluorescent treponemal antibody absorption test, FTA-Abs)에서 양성을 보였다. 후기 잠복 매독으로 추정 진단하고 페니실린을 처방하려 했으나, 당시 페니실린제제의 일시적인 공급부족으로 사용이 불가하여 독시사이클린 100 mg 하루 2회 4주 복용을 권하였다. 독시사이클린을 복용하고 2주 경과할 무렵 환자는 심한 두통을 호소하며 응급실에 내원하였다. 응급실 내원 당시 의식은 명료하였으며 혈압은 120/85 mmHg, 맥박 77회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.7°C 이었다. HIV ELISA 검사를 시행 하였으며 Western blot 검사상 확진되어 HIV 감염으로 진단하였다. 초기 CD4+ T 림프구수는 220/mm³ 이었으며 HIV RNA의 역가는 5,200 copies/mL 이었다. 뇌척수액 검사에서 개방 뇌척수액 압력은 100 mmH₂O 이었고, 백혈구 50/mm³, 단백질 72.3 mg/dL, CSF albumin 370 mg/L, CSF IgG 145 mg/L 이었다. 뇌척수액 VDRL 검사에서 양성반응(역가 1:32)을 보였다. 매독 치료 후에 발생 할 수 있는 Jarisch-Herxheimer 반응일 가능성이 있었으나 독시사이클린 치료 후 2주가 지난 시점이었으므로 가능성이 떨어진다고 생

각하였다. 또한 드물게 독시사이클린 치료 후 발생 할 수 있는 부작용으로 pseudotumor cerebri를 배제할 수 없었으나 저자들은 신경매독을 가장 가능성 많은 진단으로 생각하였다. 여전히 페니실린제제의 사용이 불가하여 세프트리아손 1g을 매 12시간마다 2주일동안 정맥 주사하였다. 환자의 증상은 점차 호전을 보였으며 수 일이 지난 후 증상은 완전 소실되었다. 세프트리아손 2주 치료가 끝난 후 고효율 항레트로바이러스 요법(highly active antiretroviral therapy, HAART)으로 치료를 시작하였다. 3개월 후 시행한 뇌척수액 검사에서 백혈구 6/mm³, 단백질 24.2 mg/dL, CSF albumin 90.4 mg/L, CSF IgG 73.1 mg/L, VDRL 음성 반응을 보였다(Table 1).

고찰

HIV 감염자에서 뇌척수액내 세포증다증(pleocytosis)과 단백질 농도의 증가는 드물지 않게 볼 수 있는 소견이기 때문에, 신경매독 동반 감염의 진단은 종종 어렵다. 뇌척수액 VDRL 반응 검사는 매우 특이적이거나 민감도가 낮다. 특히 무증상성 신경매독의 진단은 혈청 검사, 뇌척수액 세포수, 단백질 농도, VDRL등의 소견을 종합해서 판단해야 한다. 대개의 경우에 뇌척수액 VDRL은 혈청 VDRL보다 역가가 낮으나 저자들의 증례에서 1:32로 같은 역가를 보인 것은 특이한 점이라 하겠다. 또한 이 증례에서 독시사이클린 치료 후에 발생할 수 있는 pseudotumor cerebri를 배제하기 위해서는 뇌척수액내 *Treponema pallidum*에 대한 PCR검사와 IgM 면역블롯팅법(Immunoblotting)이 유용하겠으나 시행하지 못했다. 2010년에 발간된 미국 질병관리본부 지침에 따르면, 매독환자에서 뇌척수액 검사는 신경학적 혹은 안과적 증상이 있는 경우, 활동성 3차 매독, 치료 실패, HIV 감염자 등의 경우에서 그리고 후기 잠복 감염 혹은 감염 시기를 알 수 없는 경우 등에 권장된다[3]. 몇몇 전문가들은 HIV 감염자에서 좀 더 구체적으로 뇌척수액 검사의 적응증을 제시하여, VDRL역가가 1:32 이상인 잠복감염과 CD4+ T 림프구수가 350/mm³ 이하인 모든 환자에서 뇌척수액 검사를 하는 것이 좋다고 주장하였다[4, 5].

현재까지 1차, 2차 매독의 경우에는 HIV 감염여부를 구분하여 치료 지침을 달리하지는 않는다. Rolfs 등은 HIV 비감염자와 HIV 감염자를 대상으로 1, 2차 매독의 페니실린 치료 후 혈청 VDRL반응은 HIV 감염자에서 늦었으나, 임상 실패율은 두 그룹이 비슷한 것으로 보고하였다[6]. HIV 감염자는 뇌척수액내에서 균을 제거하는 능력이 떨어져 있으므로, HIV 감염자에서 매독을 치료할 때는 뇌척수액내 항균제 농도가 살균 농도에 도달하도록 하는 것이 중요하다. 따라서 HIV 감염자에서 신경매독 치료의 경우에는 HIV 비감염자와 달리 항균제의 용량을 늘리거나 장기간 치료해야 할 이론적 가능성은 있다. 하지만 현재까지 HIV 감염자와 비감염자를 대상으로 신경매독 치료의 경과를 비교한 연구는 없다.

과거에 미국 공중위생국(United States Public Health Service)에서는 HIV 감염의 우려가 없는 지역에서 면역력이 정상인 사람에게는 신경매독의 치료 방법으로 벤자틴페니실린 3회 요법을 권장했다[7].

Table 1. Cerebrospinal Fluid (CSF) Parameters before and after Treatment with Ceftriaxone

YYYY-MM-DD	2009-11-18	2009-12-10	2010-02-19
Serum			
VDRL	1:32	N/C ^a	N/C ^a
CSF			
VDRL	1:32	1:32	Negative
White cell count (/mm ³)	50	12	6
Protein (mg/dL)	72.3	29.8	24.2
Albumin (mg/L)	370	113	90.4
IgG (mg/L)	145	114	73.1

^aN/C = not checked.

Lukehart 등은 조기 매독환자에서 벤자틴페니실린 1회 사용으로 HIV 감염자의 뇌척수액에서 매독균을 제거하지 못한 것을 보여줬다[8]. 이후, 프로카인 페니실린을 투여하는 것이 뇌척수액에서 더 효과적으로 매독균 살균농도에 도달하는 것이 알려졌다[9, 10]. Gordon 등은 HIV 감염자에서 증상이 있는 신경매독을 고용량 페니실린 G로 치료했을 때 24주 후 7명중 2명은 뇌척수액 검사에서 VDRL이나 rapid plasmin reagin (RPR)이 호전되지 않았으며 한명은 재발을 했음을 보고하였다 [11].

독시사이클린은 페니실린에 알레르기가 있는 1차, 2차 매독 감염증에서 대체치료제로 선택된다. HIV 비감염자에서 경구용 미노사이클린으로 신경매독의 치료 성공 3례가 보고된 적이 있으나[12], HIV 감염자에서는 그 효과를 확신할 수가 없다. 저자들의 증례에서도 독시사이클린 치료 중에 두통이 더 심해졌으나 치료실패가 아니라, Jarisch-Herxheimer 반응이나 드물지만 독시사이클린의 부작용인 pseudotumor cerebri을 배제할 수도 없었다. 그러나 Jarisch-Herxheimer 반응은 일반적으로 매독 치료 후 첫 24시간 안에 나타나는 것이 대부분이고[3], 독시사이클린으로 인한 pseudotumor cerebri은 테트라사이클린 유발 pseudotumor cerebri과 비교하여 매우 드문 것으로 되어있다. 저자들의 증례에서는 독시사이클린 사용전에 뇌척수액 검사를 시행하지 않아 독시사이클린의 치료 효능은 판단할 수 없었다.

무증상이거나 증상이 있는 신경매독 환자에서 세프트리아손을 14일간 1g 씩 매일 근주하여 성공적인 치료를 한 몇몇 증례들이 보고되었다[13-15]. 세프트리아손은 높은 혈청농도에 도달할 수 있으며 혈액뇌장벽을 비교적 잘 통과한다[16]. 그리고 긴 반감기를 갖고 있어 하루 한 번 사용이 가능하다는 장점이 있다[17]. Dowell 등은 HIV 감염자에서 43명의 잠복 감염 혹은 신경매독 환자를 세프트리아손으로 치료하고 23%의 치료 실패율을 보고하였다[18]. 그러나 43명중 7명만이 신경매독이었고, 이 7명도 무증상 신경매독 환자이었다는 점에서 연구의 한계가 있다. Marra 등은 HIV 감염자에서 세프트리아손과 페니실린 G의 신경매독 치료효능을 비교한 예비연구를 시행하였다[19]. 각 군당 18명씩 총 36명의 신경매독환자를 대상으로 전향적으로 연구하였으며, 두 군 간의 뇌척수액 백혈구수, 단백질 농도, VDRL역가의 호전 정도는 차이가 없었다. 다만 세프트리아손 군에서 혈청 RPR역가는 페니실린 군에 비해서 더 빨리 호전되었다. 그러나 적은 수의 환자수를 대상으로 하였기 때문에, 두 군 간의 의미 있는 비교를 하기 어렵다는 연구의 단점이 있다. HIV 감염자에서, 특히 증상 있는 신경매독 감염이 동반된 경우에 HIV 비감염자와 동일하게 치료할 수 있는지에 대한 연구가 향후 필요하다. 또한, HIV 감염자에서 세프트리아손 치료가 페니실린 치료와 동등한 지에 대한 연구와 신경매독을 포함하여 여러 단계의 매독 감염을 가진 환자군을 대상으로 한 연구가 진행되어야 할 것이다.

HIV 감염자의 매독 치료 후 경과관찰은 치료 후 3, 6, 9, 12, 24 개월마다 임상적인 혹은 혈청학적으로 치료 성패를 평가해야 한다. 신경매독의 경우 뇌척수액 검사는 매 6개월 마다 세포수가 정상일 때 까지 시행한다. 저자들의 증례에서는, 혈청 VDRL 역가에 대한 추적관찰은 이뤄지지 않았으나 치료 3개월 만에 뇌척수액 VDRL 역가가 1:32에서 음성으로 변화가 빠르게 일어났다. 앞서 언급한 Marra 등의 연구에서

뇌척수액 VDRL 역가는 3개월 만에 반으로 감소했을 뿐이었다[19]. 저자들의 증례가 3개월 이후 추적이 중단되어 치료 3개월째의 뇌척수액 VDRL 결과가 검사실 오류였는지는 밝히지 못하였다. 이때 혈청 VDRL 검사가 시행되었다면 임상증상 외에도 치료 성패를 판단하는데 도움을 주었을 것으로 생각된다. 뇌척수액 VDRL과 뇌척수액 단백질 농도는 세포수에 비해 천천히 정상화된다. 특히, HIV 감염자에서 뇌척수액 이상은 상당기간 지속된다는 것이 보고되었으며, 지속적인 임상관찰이 요망된다고 하겠다. 저자들의 증례는 3개월 이후에 추적이 중단되어 치료 성공으로 판단하기에는 이르다고 판단된다. 결론적으로, 저자들은 HIV 환자에서의 신경매독에서 세프트리아손 사용 경험을 문헌 고찰과 함께 보고한다. 또한, 최근 HIV와 매독 동반감염이 급증하고 페니실린 생산이 어려워짐에 따라, 페니실린 대체치료제로서 세프트리아손에 대한 추가 연구가 필요함을 주장한다.

References

1. Doherty L, Fenton KA, Jones J, Paine TC, Higgins SP, Williams D, Palfreeman A. Syphilis: old problem, new strategy. *BMJ* 2002;325:153-6.
2. Bordón J, Martínez-Vázquez C, Alvarez M, Miralles C, Ocampo A, de la Fuente-Aguado J, Sopena-Perez Arguelles B. Neurosyphilis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:864-9.
3. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-110.
4. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, Stoner BP, Augenbraun M, Barker DE, Corbett JJ, Zajackowski M, Raines C, Nerad J, Kee R, Barnett SH. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369-76.
5. Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, Sanchez P, Negro E, Vandenbruaene M, Gatell JM, Clumeck N. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007;34:141-4.
6. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, Bolan G, Johnson SC, French P, Steen E, Radolf JD, Larsen S. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:307-14.
7. Jaffe HW, Kabins SA. Examination of cerebrospinal fluid in patients with syphilis. *Rev Infect Dis* 1982;4 (Suppl):S842-7.
8. Lukehart SA, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988;109:855-62.

9. Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1061-7.
10. Goh BT, Smith GW, Samarasinghe L, Singh V, Lim KS. Penicillin concentrations in serum and cerebrospinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 0.6 MU with and without probenecid. *Br J Vener Dis* 1984;60:371-3.
11. Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Lukehart SA, Kuypers J, Marra CM, Thompson S. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;331:1469-73.
12. De Maria A, Solaro C, Abbruzzese M, Primavera A. Minocycline for symptomatic neurosyphilis in patients allergic to penicillin. *N Engl J Med* 1997;337:1322-3.
13. Gentile JH, Viviani C, Sparo MD, Arduino RC. Syphilitic meningomyelitis treated with ceftriaxone: case report. *Clin Infect Dis* 1998;26:528.
14. Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, Moskovitz BL, Lukehart SA, Handsfield HH. Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis. Case report and Western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid IgG response to therapy. *Sex Transm Dis* 1986;13 (3 Suppl):185-8.
15. Cnossen WM, Niekus H, Nielsen O, Vegt M, Blansjaar BA. Ceftriaxone treatment of penicillin resistant neurosyphilis in alcoholic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:194-5.
16. Scheld WM, Rocha H, Sande MA, Bryan JP. Rationale for clinical trials evaluating ceftriaxone in the therapy of bacterial meningitis. *Am J Med* 1984;77:42-9.
17. Patel IH, Kaplan SA. Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am J Med* 1984;77:17-25.
18. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992;93:481-8.
19. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson PA, Haslett JA, van der Horst C, Nevin T, Hook EW 3rd. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000;30:540-4.