

# Human Immunodeficiency Virus 감염 환자에서 발생한 축형 척추관절염 1예

김태진 · 전찬홍

순천향대학교 부천병원 류마티스내과

## A Case of Axial Spondyloarthritis in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection

Tae-Jin Kim, Chan Hong Jeon

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Human immunodeficiency virus (HIV) infection is a global pandemic affecting more than 2.9 million people. Aside from opportunistic infections and malignancies, it involves multiple organs, resulting in many complications, and frequently shows various rheumatic manifestations. With improving survival of patients due to the development of highly active anti-retroviral therapy, the number of HIV-infected patients with rheumatic complications is certain to increase. However, reports on HIV induced rheumatic manifestations in Korean patients are limited. On the other hand, spondyloarthritis is the most common form of inflammatory arthropathy in HIV associated rheumatic manifestations and is frequently accompanied by peripheral arthritis and enthesitis, while axial skeletal involvement is a rare presentation. Herein we report on a 46-year-old man with HIV infection presenting with an axial spondyloarthritis who was treated successfully with nonsteroidal anti-inflammatory drug, sulfasalazine, and low dose steroid. (*J Rheum Dis* 2015;22:303-307)

**Key Words.** HIV, Rheumatic diseases, Spondylarthropathies

### 서 론

Human immunodeficiency virus (HIV) 감염과 이에 따르는 후천면역결핍증후군(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)은 1980년대 초 처음 보고되기 시작한 이래 전 세계적인 유행이 있었으나 이후 항바이러스제 복합치료법(highly active antiretroviral therapy, HAART) 등 치료법의 발전에 의해 그 유병률과 사망률은 감소 추세이다. 그러나 환자의 사망률 감소와 함께, 생존 기간이 연장되면서 이전에는 흔하지 않았던 HIV 감염의 만성 합병증의 빈도는 증가하고 있다. 이에 따라 HIV 감염에 동반

된 류마티스 증상 또는 류마티스 유사 질환을 보이는 환자를 접할 기회도 계속 늘어나고 있다[1]. 그러나 국내에서는 새로운 감염자의 발생이 꾸준히 지속하고 있음에도, HIV 감염 환자에서 발생하는 류마티스성 합병증에 대한 통계 및 증례 보고는 거의 없는 상태이다.

한편 HIV 감염 환자에서 척추관절염은 빈도가 높은 류마티스성 합병증이나 주로 말초 관절 침범과 부착부염을 주증상으로 하는 반응관절염과 건선관절염의 양상을 보이며, 축형 척추관절염을 일으키는 경우는 드물다[2].

저자들은 HIV 감염 환자에서 발생한 축형 척추관절염 1예를 경험하였으며, 국내 보고의 희소성과 축형 척추관절

**Received :** October 11, 2014, **Revised :** (1st) October 31, 2014, (2nd) November 7, 2014, **Accepted :** November 10, 2014

**Corresponding to :** Chan Hong Jeon, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea. E-mail : chjeon@gmail.com

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

염으로 발현한 특이성을 고려하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

46세 남자 환자로 3개월 전부터 서서히 시작된 등 통증과 골반 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 19년 전 HIV 감염이 확인되어 정기적인 추적 관찰 중이었으며 내원 5개월 전 시행한 CD4+ T 세포수가 112/mm<sup>3</sup>로 감소하여 AIDS로 진단된 후 HAART를 시작한 상태였다. 통증은 주로 하부 요추 부위와 양측 천장 관절에 해당하는 부위에 심하였고, 다른 부위로의 연관통증은 없었다. 통증과 함께 경직이 동반되었고, 증상은 아침 기상 시에 심하여 1시간 이상 지속하였으며, 운동 시 점차 호전되었다. 4~5번 요추 추간관탈출로 진단받고 진통제와 물리 치료를 받았으나 호전되지 않았다. 통증은 점차 악화하여 혼자 서거나 걷기 어려운 정도가 되어 입원하였다. 입원 당시부터 양측 무릎 관절과 고관절, 양측 아킬레스건 부위의 통증이 새로 발생하였으며 부종과 국소적 발열, 운동 제한을 동반하였다. 환자는 증상이 발생하기 전 특별한 여행력이 없었으며, 위장관염이나 비노생식계의 감염 증상을 경험한 적도 없다고 하였다.

피곤과 무력감을 호소하였으나 발열, 오한 등은 없었고, 체중 감소는 없었다. 시력 저하나 안통, 결막 발적 등의 소견은 없었고 구강 건조증, 구강 궤양은 없었다. 호흡곤란, 흉통은 없었으며, 복통, 구토, 설사는 없었고 배뇨도 정상이었다.

당뇨, 고혈압 등 만성 질환의 병력은 없었으며 전신성 피부 질환이나 포도막염의 병력은 없었다. HIV 감염을 제외한 성매개병(sexually transmitted disease)의 병력도 없었다. 항바이러스 치료 이외에 복용 중인 약물은 없었다. 류마티스 관련 질환이 있는 가족 구성원은 없었고, 사회력상 특이 소견 없었다.

내원 당시 혈압은 130/80 mmHg, 맥박수 72회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였다. 두경부, 흉부 및 복부 검진상 특이 소견은 없었다. 요추 하부와 천골, 양측 천장관절 부위에 압통이 있었으며, 하지직거상검사(straight leg raising test) 음성 소견을 보였다. 사지 말단의 감각 이상은 호소하지 않았으며 도수 근력 검사상 근력은 정상이었다. Patrick 검사 시 양측 고관절과 천장 관절의 통증이 발생하였으나 Schöber 검사는 환자의 등 통증이 심하여 시행하지 못하였다. 양측 무릎에 삼출이 촉진되었고 국소 발열과 압통이 있었다. 양측 아킬레스건 부위는 압통과 발목 신전 시 통증을 호소하였으며, 약간의 비후 소견을 보였다. 손톱의 각화과다증(hyperkeratosis), 이영양증 등은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사상 하지의 심부 건반사는 정상이었으며, 이상 감각 등의 소견도 보이지 않았다.

혈액 검사상 백혈구 5,330/mm<sup>3</sup>, 혈색소 11.8 g/dL, 혈소

판 216,000/mm<sup>3</sup>였다. 생화학 검사에서 blood urea nitrogen 11.6 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 알부민 3.2 g/dL, 총빌리루빈 0.77 mg/dL, aspartate transaminase 32 IU/L, alanine transaminase 42 IU/L였으며, alkaline phosphatase 180 IU/L 및 C-반응단백 6.11 mg/dL, 적혈구침강속도는 59 mm/h로 상승하여 있었다. 혈청 검사상 항핵항체, 항CCP항체 및 류마티스인자는 음성이었다. Human leucocyte antigen (HLA) B-27 유전자 양성이었다.

우측 무릎 관절에서 관절 천자를 시행하였을 때, 관절액은 육안으로 보아 황색으로 탁하였으며, 혈구 검사상에서 백혈구 8,928/mm<sup>3</sup> (다형핵백혈구 81%)로 염증성 활막의 양상이었다.

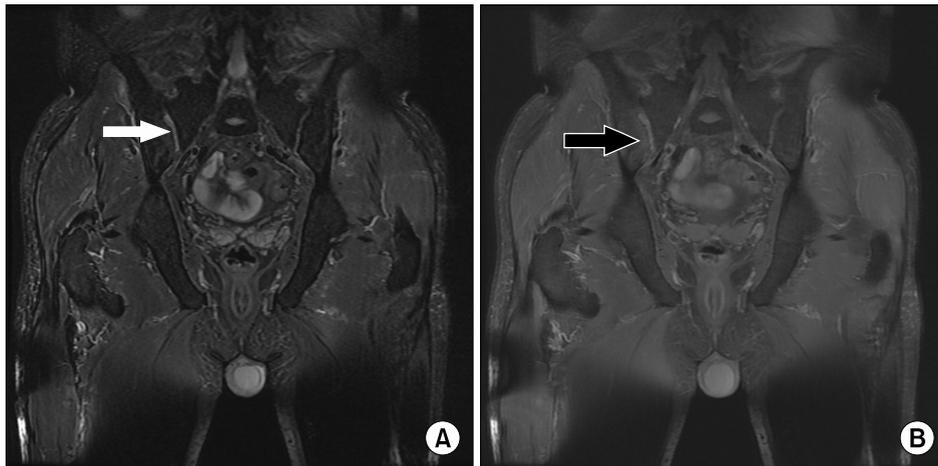
골반 및 요추의 단순 촬영에서는 4~5번 척추골 간격의 협착 이외에 특이 소견은 보이지 않았다. 골반 자기공명영상 검사상 골 미란은 보이지 않았으나 T2 강조 영상에서 우측 천장 관절의 주위로 골수 부종(marrow edema)이 있으면서 이 부위는 T1 강조 영상에서도 조영 증강이 되는 소견을 보여 천장관절염에 합당한 소견이었다(Figure 1). 지방 변화(fatty change)는 보이지 않았다.

만성 염증성 등 통증을 호소하면서, 골반 자기공명영상 검사에서 천장관절염 소견이 보이며, HLA B-27의 양성 소견을 보이는 것 등을 종합해 볼 때 축형 척추관절염으로 진단할 수 있었다. 진단 후 비스테로이드항염증제 및 프레드니솔론(prednisolone) 10 mg, 설파살라진(sulfasalazine) 투여를 시작하였으며 통증 및 말초 관절염의 증상은 빠르게 호전되어 퇴원하였고, 현재는 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

2013년 보고된 통계에 의하면 전 세계적으로 2천9백만 명의 HIV 감염자가 있으며, 매년 180만 명이 새로이 HIV에 감염되고 있다[3]. 한국의 HIV 감염 및 AIDS 현황을 보면, 2012년 말을 기준으로 사망자를 포함한 누적 감염자는 7,700여 명에 달하며 2007년 이후 매해 800명 이상의 새로운 환자가 신고되고 있다(질병관리본부 국가에이즈정보센터: <http://aidsinfo.cdc.go.kr>). HIV 감염 환자에서 조사된 류마티스성 질환의 빈도는 4%~71.3%로 연구간에 차이가 큰데 이는 인종, 지역의 차이 및 류마티스성 합병증을 진단하는 표준적 기준이 부족한 것 등 다양한 원인에 따른 것이다[2,4]. HIV로 인해 발생하는 류마티스성 질환으로는 HIV 연관 관절염(HIV associated arthritis), 반응관절염, 건선관절염, 미만침윤성림프구증후군(diffuse infiltrative lymphocyte syndrome), 혈관염 유사 증후군, 루푸스 유사 증후군과 면역 결핍에 의해 2차로 발병하게 되는 감염성 관절염, 골수염, 연부조직 감염, 그리고 HIV의 치료에 의해 발생하는 근염, 횡문근 용해증, 골괴사 및 통풍 등이 있다[5].

HIV 감염 환자에서 류마티스성 질환의 발병 기전은 크게



**Figure 1.** On pelvic magnetic resonance imaging, subchondral bone edema as an increased signal (white arrow) was noted in the right sacroiliac joint on the fat-saturated fast spin-echo T2-weighted image (A) and coincided with the lesion on the contrast-enhanced fat-saturated fast spin-echo T1 weighted image (black arrow) (B). On the T1 weighted image, there was a fluid collection in the right sacroiliac joint but no abnormal signal was shown around both hip joints.

바이러스의 직접적인 작용에 의한 것과 간접적인 영향에 의한 것으로 구분할 수 있다. 바이러스가 직접 류마티스성 질환을 유발한다는 주장에 대한 근거로는, HIV 이외 다른 종류의 레트로바이러스의 감염으로 만성 염증과 관절 파괴를 일으키는 류마티스관절염과 유사한 관절염이 동물 모델에서 발생하는 것이 관찰된 바 있고, HIV와 계통적으로 매우 가까운 human T-lymphocyte virus-1에 감염된 환자에서 류마티스관절염과 유사한 증상이 발생하는 것, 또한 HIV의 DNA 및 HIV와 관련된 항원(p-24, gp-41, gp-120), 바이러스 유사 입자 등이 환자의 활막 내 수지상 세포 및 말초 혈액의 단핵 세포, 근육 세포에서 검출되는 것 등이 제시되고 있다[2]. 바이러스의 간접적인 작용으로 류마티스성 질환이 발생한다는 가설로는, 첫 번째로 세균 감염, 특히 그람 음성균의 감염이 증가함에 따라 이에 속 발되는 반응관절염이 증가할 수 있다는 것과 두 번째로는 HIV 감염 초기에 일어나는 면역 반응의 활성화도 중요한 역할을 한다는 것이다. 실제로 HIV 감염 환자의 CD4+, CD8+ 세포들에서 활성화 표지자인 CD38과 HLA-DR 주 조직 적합 항원이 증가하여 있는 것이 관찰되며, 면역 억제가 심하게 온 상태에서는 HIV에 의해 활성화된 수지상 세포가 CD4+ 세포의 조력 없이 직접 CD8+ 세포를 활성화시켜 류마티스성 질환의 발병에 기여하는 것으로 보인다. 관절 내에서 시토카인의 조절 장애, Th1에서 Th2로의 전환이 일어나는 것도 발병에 영향을 줄 것으로 추측된다 [2]. 이외에도 HAART 치료와 함께 CD4+ T 림프구의 수가 빠르게 회복되면서 일어나는 과도한 염증성 반응 때문에 자가 면역 현상이 일어나는 면역 복구 염증성 증후군 (immune restoration inflammatory syndrome) 또한 류마티스성 합병증 발생의 원인으로 유추되고 있다[6,7].

HIV 감염에 의한 류마티스성 질환 중 특히 근골격계 증

상은 전체 환자의 7%~16%에서 관찰되며[8], 관절통의 원인으로는 관절동통증후군(painful articular syndrome), HIV 연관 관절염, 건선관절염, 반응관절염 등이 알려져 있다[9,10].

HIV 연관 척추관절염은 HIV 감염 환자에서 나타나는 류마티스 증상 중에서는 가장 빈도가 높다. 대부분 반응관절염, 건선관절염 및 미분화척추관절염의 양상으로 나타나는데, 대체로 증상은 비 HIV 감염자와 유사하나, 염증성 요통이나 천장관절염, 포도막염은 드문 특징을 가지고 있다[1,5,11]. HIV 감염 환자에서 반응관절염의 발생률은 0%~11%로 연구마다 편차가 크다. 그러나 대체로 발생 빈도가 높게 관찰된 연구들은 대부분 소규모 연구들로 대규모 연구들의 결과는 오히려 감염자와 비감염자 간에 발생률과 유병률에서 의미있는 차이를 보이지 않았다[12]. 반응관절염은 이전에는 CD4 림프구수의 불안정성과 CD4:CD8 비율의 불안정성에 의해 기인해 발생하는 것으로 추측되었으나 최근에는 HIV 감염의 위험성이 높은 군이 더 성적으로 활발하므로 반응관절염의 빈도도 더 증가한다고 추론하고 있다[13]. 즉 HIV 감염 환자에서는 반응관절염의 중요한 원인인, 성매개병을 일으키는 세균에 감염되는 경우가 많아서 반응관절염이 많다는 설명이다. 실제로 정맥주사에 의한 HIV 감염이 많이 있는 지역에서는 반응관절염의 빈도가 낮았다[12]. 반응관절염 환자에서는 이전의 비뇨생식기계, 위장관계 감염의 병력이 흔히 있으며, 특징적으로 주로 하지를 침범하고, 부착부염, 피부 점막 증상이 흔하다. HLA B-27은 80%~90% 환자에서 양성 소견을 보인다[5,9]. 건선관절염의 발생 빈도는 0.4%~5.7%이다. 그러나 이는 매우 진행된 감염자에서의 통계로 실제로 감염 초기부터 환자들을 추적 관찰한 연구의 결과들을 보면 정상 인구의 건선관절염 발생과 유사한 빈도를

보여주기도 한다[12]. 중국(0%)과 태국(6%) 등 아시아 국가의 통계를 보면, 건선험관절염의 빈도는 동양인에서 서양인에 비해 낮은 양상을 보였다. 중증도는 면역 저하의 정도와 비례하며, 항레트로바이러스제 사용에 의해 호전된다. 관절 침범은 다발성, 비대칭적으로 발생하는 경우가 많다. HIV 감염 환자에서 강직척추염의 빈도는 매우 낮아서, 서구에서는 혈청음성 척추관절염 중 가장 빈도가 높은 것이 강직척추염인데도 불구하고 HIV 감염과 강직척추염이 동반된 증례는 소수에 불과하였다[12]. 아시아권에서 행해진 연구들의 결과도 마찬가지인데, 이들 연구에서는 강직척추염이 동반된 경우가 거의 없었다. Zhang 등[4]은 중국의 HIV 환자 98명을 대상으로 연구하였으며, 53명(54.08%)의 환자에서 류마티스질환 또는 유사 징후를 보였으나 척추관절염은 관찰되지 않았다. 이러한 양상을 보인 데 대해 저자들은 연구 대상 환자들이 주로 입원한 중증 환자로서, 관절 증상은 비교적 경한 상태에서 잘 나타나기 때문에 연구에 포함되지 않았을 가능성을 고려하고 있고, 또한 지역적, 인종적 소인이 크게 작용하였을 것을 배제하지 않고 있다. 178명의 환자를 대상으로 한 태국의 연구에서도 98명(55%)의 환자에서 류마티스 증상을 보였으며, 관절통은 13.5%의 환자에서 관찰되었으나 척추관절염은 1명(1.7%)의 건선험 환자만이 있었는데, 역시 인종적인 특징에서 기인할 것으로 추리하고 있다[14]. 소수의 보고에 불과하나 HLA B-27은 대부분 환자에서 양성이었다[12].

본 증례의 환자는 19년 전에 HIV 감염을 진단받았으며, 최근 AIDS로 판정되었고, 염증성 요통 증상은 내원 3개월 전부터 발생하였다. 이전에 염증성 요통이나 다른 척추관절염의 관절 외 증상을 의심해 볼 병력이 없었다는 점, 자기공명영상 검사에서 골 미란 등의 비교적 진행된 소견이 없고, 지방성 변화가 없는 점을 고려할 때 기존에 가지고 있던 척추관절염의 악화보다는 새로운 발병으로 생각할 수 있었다. 환자는 건선험관절염을 의심할 특징적 피부 병변이 관찰되지 않았고, 증상 발생 수개월 이내에 성매개병, 위장관 질환 등의 병력이 없었던 점을 고려할 때 반응관절염의 가능성도 낮은 것으로 생각하였으며, 전형적인 염증성 요통의 소견과 magnetic resonance imaging로 확인할 수 있는 천장관절염을 고려할 때 축형 척추관절염에 더 합당하다고 판단되었다. 그러나 45세 이상의 고연령에서 발생하는 축형 척추관절염의 빈도가 3%~6%임을 고려할 때, HIV와 무관한 축형 척추관절염이 우연히 발생하였을 가능성을 완전히 배제할 수는 없었다.

HIV 감염에 동반된 척추관절염의 치료에 대해 살펴보면, 증상 완화를 위해 우선 비스테로이드항염증제가 사용될 수 있는데, 대부분 환자에서 비스테로이드항염증제 반응은 양호하다[5]. 비스테로이드항염증제에 충분히 반응하지 않을 때에는 설파살라진 사용이 효과적이며, 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)은 관절병증에서 효과가

있으며 고용량 사용 시에는 항레트로바이러스 효과도 가지고 있다고 알려져 있다[10]. 메토티렉세이트(methotrexate)는 면역 억제로 발생하는 기회감염과 AIDS의 가속화 우려 때문에 초기에는 사용이 금기시되었으나 HIV 바이러스의 수량(load)과 CD4 수치를 조심스럽게 감시하면서 성공적으로 치료한 사례들이 보고되어 있다[15]. 일반적인 항류마티스제에 반응하지 않는 척추관절염은 tumor necrosis factor (TNF) 억제제의 사용이 고려될 수 있는데, 반응관절염, 건선험관절염과 강직척추염에서 좋은 효과를 얻었다는 보고가 있으며, 장기 사용 시에도 HIV 활성화에 의한 합병증은 발생하지 않는 것으로 보인다[10]. 증례 환자는 메토티렉세이트 및 TNF 억제제 등을 사용하지 않고도 비스테로이드항염증제와 저용량 스테로이드만으로 증상이 호전되었다.

## 요 약

항레트로바이러스 치료의 발전과 함께 HIV 감염 환자에서 류마티스성 합병증의 양상은 계속 변화하고 있다. 꾸준히 새로운 환자가 발생하고 있으며 효과적인 치료 방법이 아직 개발되지 않은 상태에서 이러한 류마티스성 합병증을 경험할 가능성은 크다고 판단되나 이에 대한 국내 보고는 거의 없었다. 저자들은 HIV 감염 환자에서 발생한 축형 척추관절염 환자를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. Maganti RM, Reveille JD, Williams FM. Therapy insight: the changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:428-38.
2. Cuellar ML, Espinoza LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:579-93.
3. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:1005-70.
4. Zhang X, Li H, Li T, Zhang F, Han Y. Distinctive rheumatic manifestations in 98 patients with human immunodeficiency virus infection in China. *J Rheumatol* 2007;34:1760-4.
5. Louthrenoo W. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:92-9.
6. Yang JJ, Tsai MS, Sun HY, Hsieh SM, Chen MY, Sheng WH,

- et al. Autoimmune diseases-related arthritis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:130-6.
7. Iordache L, Launay O, Bouchaud O, Jeantils V, Goujard C, Boue F, et al; Associated authors. Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun Rev* 2014;13:850-7.
  8. Ntsiba H, Lamini N. Is inflammatory joint disease in HIV-infected patients a form of spondyloarthropathy? *Joint Bone Spine* 2004;71:300-2.
  9. Reveille JD. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:147-66.
  10. Walker UA, Tyndall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:952-9.
  11. Nguyen BY, Reveille JD. Rheumatic manifestations associated with HIV in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:404-10.
  12. Lawson E, Walker-Bone K. The changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Br Med Bull* 2012;103:203-21.
  13. Clark MR, Solinger AM, Hochberg MC. Human immunodeficiency virus infection is not associated with Reiter's syndrome. Data from three large cohort studies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:267-76.
  14. Chiowchanwisawakit P, Koolvisoot A, Ratanasuwan W, Suwanagool S. Prevalence of rheumatic disease in HIV infected Thai patients. *J Med Assoc Thai* 2005;88:1775-81.
  15. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, Berger TG. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:372-5.