

Case Report

사람면역결핍바이러스 감염과 연관된 만성염증탈수초다발신경병증

양산부산대학교병원 신경과¹, 부산대학교 의학전문대학원 신경과학교실², 의학연구소³

허소영¹ · 안보영¹ · 오세진¹ · 박영은^{2,3} · 김대성^{1,2,3}

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Associated with HIV-Infection

So-Young Huh, M.D.¹, Bo-Young Ahn, M.D.¹, Se-Jin Oh, M.D.¹, Yeong-Eun Park, M.D.^{2,3},
Dae-Seong Kim, M.D.^{1,2,3}

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital¹, Department of Neurology²,
Medical Research Institute³, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Received 29 March 2011; received in revised form 14 June 2011; accepted 22 June 2011.

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an acquired immune-mediated polyneuropathy. Corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIG) and plasmapheresis have been reported to be effective treatment. Rarely, CIDP can occur in the patients with HIV infection. The clinical features and electrophysiological findings of CIDP are known to be similar in patients with and without HIV infection. We report a 30-year-old male with HIV infection associated CIDP who improved after the administration of intravenous immunoglobulin and long term oral prednisone.

Key Words: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Human immunodeficiency virus

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) 감염은 다양한 신경계합병증을 유발하며, 약 20%에서 말초신경계를 침범한다.¹ 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP)은 HIV-1 감염 환자에서 드물게 발병하는데 CSF에서 경도의 임파구 증가를 보이는 것 외에 임상양상과 신경전도검사 등 다른 검사 소견은 HIV-1 감염이 동반되지 않은 CIDP환자에서

보이는 소견들과 동일하며, 면역글로블린정주(Intravenous Immunoglobuline, IVIG)와 혈장교환술(Plasmapheresis) 그리고 스테로이드 치료에 효과적으로 반응하는 것으로 알려져 있다.² 저자들은 HIV-1 감염을 진단받은 환자에서 항바이러스제 치료 없이 IVIG와 스테로이드(prednisolone) 경구 투여로 호전된 CIDP 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

30세 남자 환자가 약 40일 전부터 서서히 악화되는 양측 상하지의 이상감각과 무력감을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 약 4개월 전 양 손과 발끝부위에 침으로 찌르는 양상의 감각 증상이 발생하였고, 양측 손의 무력감으로 인해 병 뚜껑을 여는 것이 힘들어 졌으며, 하지에도 무력감

Address for correspondence;

Dae-Seong Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital,
Beomo-ri, Mulgeum-eup, Yangsan 626-770, Korea

Tel: +82-55-360-2450 Fax: +82-55-360-2152

E-mail: dskim@pusan.ac.kr

* This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

이 동반되어 보행 시 어려움이 있었다. 이러한 증상은 특별한 치료 없이 서서히 회복되어 약 20일 후부터는 이전과 같은 정도의 활동이 가능하여졌으나, 내원하기 2개월 전부터 다시 양 손과 발끝의 저린감과 사지의 무력감이 발생하여 점차 악화되었고, 내원 10여일 전부터는 보행 시 자주 넘어지게 되었다. 과거력 상 환자는 4년 전 혈청 anti-HIV 양성으로 밝혀진 이후 치료 없이 경과관찰 중이다가, 한달 전 매독으로 진단되어 페니실린으로 치료한 병력이 있었다. 신경학적검사 상 의식은 명료하였고 뇌신경 장애는 관찰되지 않았다. 근력검사에서 양상지 원위부에서 MRC grade 3-4+ 정도의 근력 저하를 보였고 근위부에서 좌측 팔꿈치 굽힘이 MRC grade 3+인 것을 제외하고는 정상 근력을 보였으며, 양하지 원위부에서 MRC grade 2-4+ 정도의 근력 저하를 보였고 근위부에서는 정상 근력을 보였다. 양측 손과 발에 통증 자극에 지각 과민을 보였으며, 온도 감각, 진동감각 그리고 위치감각의 저하를 보였다. Romberg test는 양성이었다고, Tandem gait는 수행 가능하였으나 보행은 불안정하였다. 양측 상하지의 전반적인 건반사 소실이 있었으며, 바빈스키 징후는 나타나지 않았다. 일반혈액검사와 일반화학검사는 혈액 내 임파구의 수가 전반적으로 감소(1,179/ μ L, 22.8%)된 것 외에 정상하였고, 혈청 VDRL도 음성이었다. 혈액의 CD4⁺ T cell은 202/ μ L (28.1%), CD8⁺ T cell은 219/ μ L (30.5%), CD4/CD8 비는 0.9였고, HIV RNA load는 73,000 copies/mL였다. 뇌척수액 검사에서 압력은 310 mmH₂O였고, 임파구 5/mm³, 단백질 50 mg/dL, 포도당 57 mg/dL (혈청 95 mg/dL)였다. 뇌척수액의 세균, 결핵균, 크립토코쿠스 도말, 배양 및 세포 병리 검사, CMV, EBV 바이러스 검사 등은 모두 음성이었다. 신경전도검사와 침근전도검사에서 양측 정중신경, 척골신경, 경골신경, 비골

신경의 종말잠복기(terminal latency)가 현저히 지연되고 F파도 현저히 지연되거나 소실되어 있었으며 복합근활동전위(compound muscle action potential)의 진폭이 감소되어 있었다. 양측 정중신경의 운동신경전도속도는 경하게 저하되어 있었지만 양측 척골 신경과 비골신경에서는 운동신경전도속도가 현저히 저하되어 있었고 양측 척골 및 비골 신경에서는 시간분산(temporal dispersion)도 관찰되었다(Figure 1). 양측 정중신경과 척골신경의 감각신경활동전위(sensory nerve action potential)는 소실되어 있었지만 표재성비골신경 및 비복신경의 감각신경전도검사는 정상 소견을 보였다(Table 1). 이상의 소견은 전기생리학적으로 다발성의 탈수초성 운동감각다발신경병증으로 해석할 수 있으며, 환자의 임상경과를 감안하면 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증에 부합된다고 판단하여 고용량의 면역글로불린(Intravenous immunoglobulin 400 mg/kg/day)을 5일 동안 정맥주사하면서 스테로이드(prednisolone 50mg/day)를 지속적으로 경구 투여하였다. 치료 7일 후에는 양측 상지 원위부에서 MRC grade 4-, 하지 원위부에서 MRC grade 3-4+ 정도로 근력이 회복되기 시작하였고, 감각 증상이 호전되었으며, 신경전도 검사에서 중앙신경과 척골신경의 복합근활동전위의 진폭이 다소 증가되었다. 환자는 퇴원 후 스테로이드(prednisolone)를 지속적으로 경구 투여하며 3-4주 간격으로 서서히 감량하여 최종적으로는 5 mg/day로 유지하였다. 치료 3개월 후부터는 Lamivudine (300 mg/day) 과 Atazanavir sulfate (400 mg/day)로 HIV에 대한 치료가 시작되었으며 약 7개월이 지나자 근력과 감각 기능뿐만 아니라 건반사까지 정상으로 회복되었고, 신경전도검사에서도 우측 정중신경의 종말잠복기가 연장된 것 외에는 뚜렷한 이상 소견을 보이지 않았다(Table 1).

환자는 첫 증상 발생 이후 19개월간 스테로이드를 복용하다가 중단하였는데, 별다른 증상이 없어 한동안 병원을 다시 방문하지 않았다. 그러나 약물 중단 이후 20개월 만에 양쪽 손끝이 저리는 증상이 발생하였고 하지에서 몸통으로 상행하는 양상으로 확대되었다. 감각증상 발생 2주 뒤부터 걷기 어렵고 젓가락질이 되지 않자 다시 내원하였다. 진찰 소견에서 양측 상지 원위부에서 MRC grade 3-4+, 양측 하지는 MRC grade 2정도의 근력 저하를 보였고, 양측 상하지의 전반적인 건반사 소실이 있었다. 다시 시행한 신경전도 검사에서는 첫 발병시의 소견과 유사한 정도의 다발성 탈수초 운동감각신경병증의 소견을 보였다. CIDP 재발로 판단하고 스테로이드 경구 투여(prednisolone 50 mg/day)를 시작하였으며 치료 4주 후에는 저린 증상이 경미하게 있을 뿐 보행 및 달리기도 가능할 만큼 호전되었다.

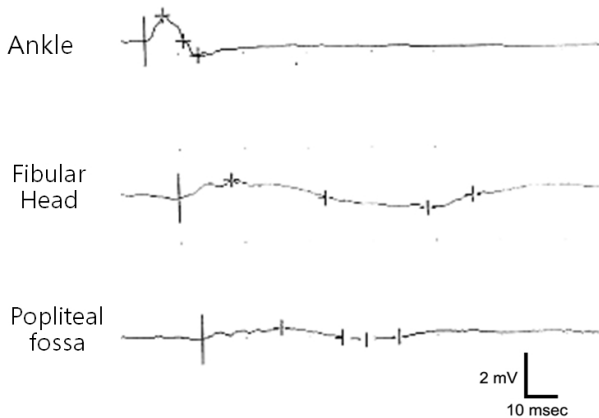


Figure 1. Motor conduction study of right peroneal nerve showing temporal dispersion.

Table 1. Nerve conduction studies at 6 weeks (A), 8 months (B) and 30 months (C) after symptom onset.

Motor NCS	November 2, 2005 (A)		June 9, 2006 (B)		April 3, 2009 (C)	
	NCV (m/s)	Amplitude (mV)	NCV (m/s)	Amplitude (mV)	NCV (m/s)	Amplitude (mV)
Median nerve (Right)						
Terminal latency (ms)	18.5	2.6	4.4	17.8	8.00	13.3
Wrist-Elbow	46.8	2.6	51.7	17.6	53.3	12.1
Elbow-Axilla	48.0	2.6	61.1	17.0	61.3	12.7
F-latency	51.3		30.0		31.6	
Ulnar nerve (Right)						
Terminal latency (ms)	3.8	2.4	2.5	12.1	2.88	9.9
Wrist-Elbow	51.4	2.3	51.9	11.4	39.1	9.3
Across Elbow	16.7	0.4	51.2	11.7	28.6	8.6
Elbow-Axilla	31.2	0.2	53.5	11.0	30.0	8.4
F-latency	NP		29.0		37.16	
Tibial nerve (Right)						
Terminal latency (ms)	14.5	0.6	4.35	23.4	8.38	7.1
Ankle-Knee	44.6	0.2	45.4	18.6	31.8	9.4
F-latency	NP		48.0		66.6	
Peroneal nerve (Right)						
Terminal latency (ms)	10.2	0.9	4.6	3.8	9.13	0.8
Ankle-Fibular head	30.6	0.3	42.0	3.6	32.2	0.6
Fibular head-Knee	17.0	0.3	46.5	3.5	33.0	0.3
F-latency	NP		52.2		NP	
Senory/mixed NCS						
	NCV (m/s)	Amplitude (μV)	NCV (m/s)	Amplitude (μV)	NCV (m/s)	Amplitude (μV)
Median nerve (Right)						
Finger-Wrist	NP		47.5	16.4	NP	
Palm-Wrist	NP				NP	
Wrist-Elbow	47.6	8.8	55.0	25.6	51.3	16.5
Elbow-Axilla	57.5	14.0	56.8	10.4	64.0	48.1
Ulnar nerve (Right)						
Finger-Wrist	NP		40.7	8.2	NP	
Wrist-Elbow	NP		50.0	24.8	NP	NP
Elbow-Axilla	68.9	32.0	47.2	17.9	46.4	40.5
Sural nerve (Right)	29.0	7.9	40.4	7.7	NP	7.6
Superficial peroneal nerve (Right)	32.1	7.2	36.7	5.6	NP	1.4

NCS; nerve conduction study, NCV; nerve conduction velocity, NP; no potential.

고찰

1980년대에 HIV 바이러스가 발견되면서 이에 의한 신경계 침범에 관하여 많은 연구가 이루어졌지만 그 말초신경계 합병증은 중추신경계 합병증에 비해 상대적으로 별다른 주목을 받지 못했다. 몇몇 조사에 의하면 HIV 감염환자

에서 말초신경병증의 빈도는 20%정도이며 그 중에서 정확한 유병률은 알려져 있지 않지만 CIDP는 아주 드문 것으로 알려져 있다.^{2,3,5} 국내에서는 HIV 감염 환자 중 CIDP가 의심되었던 경우를 기술한 보고가 있지만, 자세한 병력과 검사 소견에 관한 자료가 부족하여 본 증례와 같은 전형적인 CIDP였는지는 의문이다.³

HIV 감염환자에서 CIDP는 점진적인 위약, 다양한 감각 이상, 뇌척수액에서 단백 및 염증세포의 증가, 신경전도 속도의 저하, 말초신경조직에서 탈수초 소견과 염증세포의 침윤을 보인다.^{2,4} HIV 감염환자에서 급성 염증성 탈수초성 다발신경병증(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy)이 대부분 seroconversion 시기에 발생하는 것과는 달리 CIDP는 HIV 질환과정의 후기에 발생하는 것으로 알려져 있다.⁵ 본 증례의 경우에서도 환자는 이미 4년 전에 HIV 양성으로 확진되었고, 한달 전 기회감염이 발생하였고, 운동위약과 감각이상으로 내원했을 당시 혈액검사에서 CD4+ Tcell이 202 μ L로서, 중간단계나 진행단계에 해당되는 상태였다고 판단된다. HIV감염에 동반되는 CIDP는 뇌척수액 검사에서 경도의 임파구 증가를 보이는 것 외에 임상양상과 다른 검사 소견은 HIV 감염이 없는 CIDP 환자에서 보이는 소견들과 동일한 것으로 알려져 있으나 본 증례의 환자에서는 뇌척수액의 임파구 수가 정상범위에 있었다. 그러나 신경학적으로 아무런 증상이 없는 HIV 환자들도 뇌척수액검사 시 90%에서 약간의 임파구 증가와 단백 증가가 있기 때문에⁶ 임파구 증가가 HIV에 동반된 CIDP의 진단에 특이적인 소견이라고는 할 수 없다.

HIV 감염환자에서 염증성 탈수초성 다발신경병증(Inflammatory demyelinating polyneuropathy; IDP)의 발생은 자가면역과 관련된 것으로 보인다. HIV 감염환자에서는 면역결핍으로 인한 여러 가지 합병증이 발생한다는 점을 감안한다면 CIDP가 자가면역기전에 의해 발병한다는 가설은 역설적으로 보일 수 있지만, HIV에 감염된 IDP환자에서 급성기에 circulating anti-peripheral nerve myelin antibody가 상승하였다가 회복기엔 감소하는 점, CD4+ T cell이 500 μ L 이상으로 어느 정도 면역반응이 가능할 때 IDP가 잘 발생하는 점, 신경생검에서 HIV 감염이 없는 IDP와 유사하게 백혈구의 침윤과 perineurial Ig M의 침착이 관찰되는 점 등이 자가면역으로 인한 것임을 뒷받침하는 증거라 할 수 있다.⁷

이러한 병리 기전은 HIV감염에 의해 CD4+ T cell이 감소하며, 이로 인한 면역체계의 조절부전이 항립프구 항체, 순환 면역 복합체, 수초에 대한 교차 반응 항원과 인체조직적합항원(human leukocyte antigen)의 이상 발현 등을 유도하기 때문으로 보고 있으나,^{2,8,9} Steven 등은 HIV가 분아, 발아 시 숙주세포의 표면의 glycolipid를 이용하기 때문에 숙주의 glycolipid carbohydrate epitopes이 체내에서 이물로 인식되어 세포면역과 체액면역 모두를 유발시키고, 말초신경에서 상대적으로 glycolipid가 풍부한 Schwann cell과 myelin이 공격받아 IPD가 발생한다고 주장하였다.⁷

대규모 조사는 없었으나 HIV감염이 없는 환자와 감염이

있는 환자에서 CIDP의 치료반응은 유사한 것으로 알려져 있으며 경구 스테로이드 복용 시 치료 효과가 있고, 복용을 중단했을 때 재발이 가능하다. 급성 악화 시에는 혈장교환술이나 고용량의 정맥내 면역글로블린 투여가 효과적이다.¹⁰ 본 증례의 환자는 항바이러스제를 복용하지 않고 있던 상태에서 CIDP가 발생하였고 고용량 면역글로블린과 스테로이드로 환자의 근력과 이상감각이 어느 정도 호전된 후에 항바이러스제의 투여가 시작되었으며 7개월 후에는 정상적인 감각과 근력으로 회복되었다. 면역글로블린은 내인성 자가항체를 중성화 시키는 기능을 하기 때문에 HIV 감염환자에서 CIDP는 바이러스의 직접적인 신경침범보다는 이차적 면역학적 요인에 의한 것이라 생각된다. 결론적으로 저자들은 HIV 감염환자에서 발생한 CIDP 환자를 면역글로블린과 스테로이드로 성공적으로 치료된 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983;14:403-418.
2. Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PG, Witte AS, Griffin JW. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 1987;21:32-40.
3. Kim HJ, Kim S, Lee KB, Lee KW, Oh MD, Choe KW. Neurologic complications of human immunodeficiency virus-type 1 infection. *J Korean Med Sci* 2003;18:149-157.
4. Robinson-Papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve* 2009;40:1043-1053.
5. Verma A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6:8-13.
6. Spudich SS, Nilsson AC, Lollo ND, Liegler TJ, Petropoulos CJ, Deeks SG, Paxinos EE, Price RW. Cerebrospinal fluid HIV infection and pleocytosis: relation to systemic infection and antiretroviral treatment. *BMC Infect Dis* 2005;5:98.
7. Petrats S, Gonzales ME. Can antiglycolipid antibodies present in HIV-infected individuals induce immune demyelination? *Neuropathology* 2000;20:257-272.
8. de la Monte SM, Gabuzda DH, Ho DD, Brown RH Jr, Hedley-Whyte ET, Schooley RT, Hirsch MS, Bhan AK. Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:485-492.
9. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988;239:617-622.
10. Panicker R, Bloom AL, Compston DA. Inflammatory demyelinating polyneuropathy in a haemophiliac associated with human immunodeficiency virus infection, responding to high dose intravenous immunoglobulin. *Postgrad Med J* 1988;64:699-700.