

HIV 감염 환자에서 피부의 좁쌀결핵으로 발현한 IRIS 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

고재훈 · 신범수 · 이성수 · 임경숙 · 이우주 · 유정래 · 강철인

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Presenting as Cutaneous Miliary Tuberculosis in an HIV-Infected Patient

Jaehoon Ko, Beomsu Shin, Seong Soo Lee, Kyung-Suk Lim, Woo Joo Lee, Jeong Rae Yoo, and Cheol-In Kang

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Tuberculosis is one of the most common opportunistic diseases in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in Korea, and extra-pulmonary infections are frequent in these patients. Cutaneous miliary tuberculosis is a rare form of tuberculosis that presents as a papulopustular eruption and hematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* to multiple organs. This has been reported in patients with progressive HIV infection. We report the first case of cutaneous miliary tuberculosis that developed as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) after initiating antiretroviral therapy (ART). (Korean J Med 2014;86:647-650)

Keywords: Tuberculosis, Miliary; Skin; Immune reconstitution inflammatory syndrome

서 론

결핵은 국내 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염 환자에서 가장 흔한 기회감염 중 하나로[1], HIV 감염이 진행되면 폐 바깥 결핵과 비전형적인 임상경과를 보이는 경우가 늘어나게 된다[2]. Tuberculosis cutis miliaris acuta generalisata라고도 불리는 피부의 좁쌀결핵은 구진 농포성 발진과 여러 장기로의 혈행성 다장기 감염을 특징으로

하는 드문 감염 형태로 1990년대에 들어 면역저하가 진행된 HIV 감염 환자들에게서 증례보고가 되었다. 하지만 항레트로바이러스 요법(antiretroviral therapy, ART)의 도입 이후에는 보고된 바가 드물었으며 현재까지 면역재구성염증증후군(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)의 일환으로 보고된 예는 없었다[3-6]. 저자들은 ART를 시작한 HIV 감염환자에서 피부의 좁쌀결핵으로 발현한 IRIS 첫 예를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

Received: 2013. 5. 21

Revised: 2013. 8. 8

Accepted: 2013. 8. 22

Correspondence to Cheol-In Kang, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-0324, Fax: +82-2-3410-0064, E-mail: collacin@hotmail.com, cikang@skku.edu

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

43세 남자 환자가 체중감소를 주소로 본원 감염내과 외래를 내원하였다. 환자는 7년 전 HIV 감염으로 진단받았으나 치료는 받지 않고 있었다. 3개월간 7 kg의 체중감소 외 다른 증상은 없었고 신체 검진상에서 구강 내 아구창(oral thrush) 외 특이소견은 보이지 않았다. 외래 전 시행한 혈액 검사에서 백혈구 2,810/ μ L, 혈색소 7.2 g/dL, 혈소판 172,000/ μ L, CD4+ T 세포수는 1/ μ L였으며 단순 흉부 방사선촬영에서 특이소견은 확인되지 않았다(Fig. 1A). 환자는 후천성면역결핍증후군 진단하에 ART (tenofovir, emtricitabine, efavirenz)와 Fluconazole, Trimethoprine-sulfamethoxazole을 투약받았다.

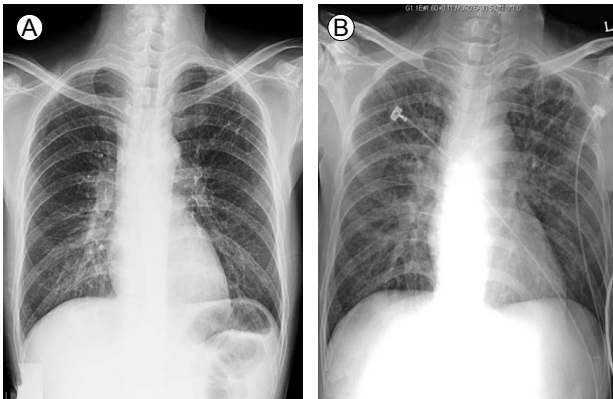


Figure 1. Although the initial chest X-ray was grossly normal (A), bilateral hilar congestion with diffuse parenchymal haziness appeared 7 days later (B).

1주일 뒤, 환자는 발열과 의식저하를 주소로 응급실로 내원하였다. 혈압은 78/46 mmHg, 맥박 122회/분, 호흡 수 20회/분, 체온 38.2°C였고 신체 검진상 의식저하와 함께 탈수를 보였다. 팔, 제간, 서혜부, 다리에 장경 3-5 mm 크기의 다발성 구진이 있었다(Fig. 2). 심음과 양측 폐야의 청진 소견은 정상이었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 3,210/ μ L, Absolute lymphocyte count (ALC) 300/ μ L, 혈색소 11.5 g/dL, 혈소판 86,000/ μ L였다. 혈청 생화학 검사에서 총 단백 6.2 g/dL, 알부민 2.5 g/dL, 당 130 mg/dL, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 아스파테이트 아미노전이효소 210 IU/L, 알라닌아미노전이효소 45 IU/L, 혈청 요소 26.5 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.52 mg/dL이었고 prothrombin time 14.9초(INR 1.18), C-반응성 단백 18.6 mg/dL였다. 단순 흉부 방사선촬영에서 양 폐문의 울혈소견과 미만성 간질음영이 있었고(Fig. 1B), 흉부 고해상 전산단층촬영에서는 종격동과 양측 폐문의 임파선비대와 양측 폐야의 다발성결절이 확인되었다. 상기 소견을 바탕으로 패혈증 진단하에 혈액배양 검사 및 piperacillin-tazobactam을 투약하였고 이후 쇼크와 호흡부전의 진행으로 norepinephrine 투약과 기관삽관 시행 후 중환자실로 입실하였다. 동반된 기회감염에 대한 검사 위해 기관지폐포세척 검사(bronchoalveolar lavage, BAL)와 함께 피부 조직 검사를 시행하였다. 내원 1일째 BAL fluid에서 결핵 PCR 양성으로 확인되어 항결핵제(isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide) 투약을 시작하였고 내원 2일째까지 혈액배양 검사 및 BAL fluid 배양 검사상에서 세균성 병원체의 동정은 보고되지 않아 환자의 임

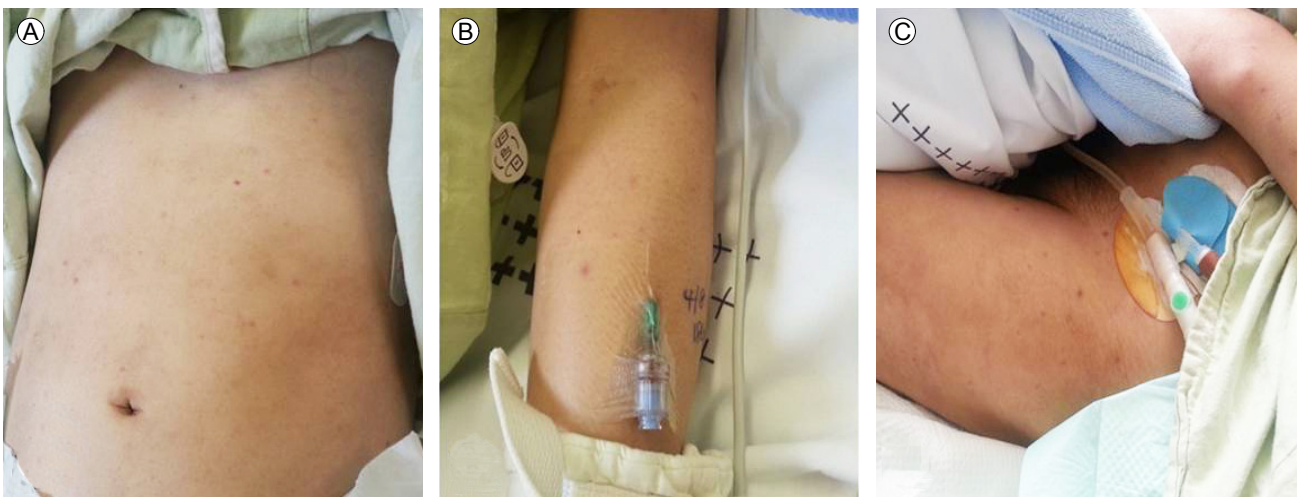


Figure 2. Multiple 3-5-mm papules are seen on the trunk (A), arm (B), and inguinal area (C).

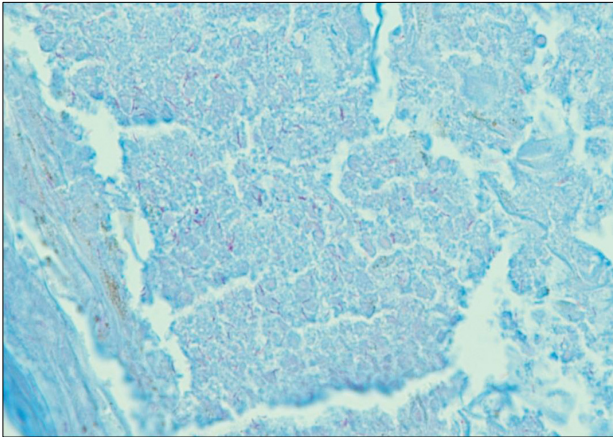


Figure 3. Ziehl-Nielsen staining reveals numerous acid-fast bacilli in the skin.

상 경과를 ART의 시작으로 발생한 IRIS로 인한 것으로 판단하여 methylprednisolone 1 mg/kg/day를 시작하였다.

내원 4일째 피부 조직 검사에서 Acid-fast bacilli가 확인되어 (Fig. 3) 응급실내원 시 관찰되었던 다발성 구진도 좁쌀결핵의 피부침범으로 진단되었다. 이후 의식과 활력징후가 안정화되어 내원 6일째 승압제를 모두 중단할 수 있었고 내원 8일째 기관 삽관을 제거할 수 있었다. 내원 10일째 ART를 다시 시작하였다. 임상양상 안정화된 상태에서 내원 15일째 일반병실로 전실되었다. BAL fluid 및 피부 조직 검사에서 모두 *Mycobacterium tuberculosis*가 동정 보고되었으며 isoniazid와 rifampicin에 모두 감수성이 있는 것으로 확인되어 현재 표준 4제요법을 유지하며 보조치료를 시행하고 있다.

고 찰

한국은 HIV 유병률은 낮으나 결핵에 대해서는 중등도의 질병 부담을 가지고 있는 국가로서, 결핵은 국내 HIV 감염 환자에서 가장 중요한 기회감염 중 하나이다[1]. HIV 환자에서 면역저하가 진행될수록 폐 바깥 결핵이 흔하게 발생하며[2] 특히 낮은 CD4+ T 세포수와 연관이 있는 것으로 알려져 있다[7].

피부 결핵은 결핵감염의 비교적 드문 형태로 1981년 Beyt 등[8]에 의해 분류된 바 있으며 이 중 tuberculosis cutis miliaris acuta generalisata는 피부에 발생하는 급성 좁쌀결핵으로 면역 상태가 악화되었을 때 일차감염 또는 잠복 결핵의 재활성으로 인해 나타난다[3]. 1990년 Stack 등의 첫 보고 이후,

HIV 감염환자에서 증례보고가 되어왔으며 50%에 가까운 높은 치사율을 보였다[4-6]. Daikos 등[4]이 1998년에 4명의 증례를 보고한 이후로는 HIV 환자에서의 피부의 좁쌀결핵에 대한 문헌보고가 세계적으로 드물며 이는 ART와 적절한 예방 요법으로 인한 것으로 생각된다. 또한 저자들의 조사에 의하면 아직까지 IRIS의 일환으로 발현된 증례가 보고된 바는 없었다.

본 증례에서 환자는 외래 내원 당시 체중감소 외 특별한 증상호소가 없었으며 단순 흉부 방사선 촬영상에서도 특이 소견이 없었으나 결핵의 알려진 임상경과를 고려할 때 당시 결핵감염이 있었던 것으로 판단된다. 외래에서 ART를 시작한지 1주일만에 발열과 의식저하를 주소로 응급실로 내원하였는데 쇼크를 유발할 만한 다른 원인이 확인되지 않았고 ART를 시작한 뒤 급격히 발생하였다는 점에서 환자의 피부와 폐의 좁쌀결핵은 IRIS의 발현에 해당한다고 판단되며 항결핵 치료와 스테로이드를 사용하면서 임상경과가 호전되었다는 점이 이를 지지한다.

결핵에 감염된 HIV 환자에서 ART를 시작하면 결핵 항원 특이 면역 반응이 회복됨에 따라 IRIS가 일어나게 된다. 결핵 치료를 시작한 뒤 역설적으로 임상적인 악화를 보이는 경우를 paradoxical IRIS로 지칭하며, 본 증례와 같이 결핵 감염의 증거가 뚜렷하지 않은 상태에서 ART를 투약하면서 임상적인 결핵 감염의 소견이 드러나면서(unmasking) 급격한 염증 반응을 일으키는 경우를 unmasking IRIS로 정의한다[9]. HIV 환자에서 결핵 치료 중 발생하는 IRIS의 경우 일반적으로 항결핵제나 ART의 중단 없이 지지적 요법으로 호전되는 경우가 흔하며 증상이 있는 경우에는 항염증제를 투약한다. 증상이 심한 IRIS의 경우에도 ART의 중단 없이 corticosteroid를 사용하며 이는 최근 randomized, placebo-controlled trial을 통하여 증명되었다[10]. 이러한 자료를 바탕으로 심한 IRIS의 치료에 있어서도 ART를 중단하지 않도록 권고하고 있으나 본 증례에서와 같이 쇼크, 의식저하, 호흡부전 등 생명을 위협하는 IRIS의 경우에는 연구대상에서 제외되어 왔기 때문에 치료방침에 대한 자료가 불충분한 점이 있다. 본 증례의 경우 응급실 내원 후 쇼크와 호흡부전이 진행하였고 약 1주일에 걸쳐 활력징후가 정상화되었기 때문에 ART의 재투약이 9일간 중단되었다. 이러한 판단은 HIV 감염의 진행이나 약제 내성의 발현 등의 위험을 안고 있는데, 특히 본 증례의 경우와 같이 투약된 약제 간 반감기의 차이가 클 경우

반감기가 긴 약물의 low dose monotherapy를 한 것과 같은 현상이 나타나게 되며 이로 인해 약제 내성이 생길 수 있다는 점을 반드시 주의하여야 한다. 본 증례는, 낮은 CD4 세포 수, 쇼크와 호흡부전의 소견 등은 HIV 환자에서 피부의 좁쌀결핵이 발생한 예들이 심한 면역저하 상태와 심각한 임상 경과를 보였던 과거의 예들과 상통한다고 볼 수 있으나, 과거와는 달리 ART의 도입으로 인해 unmasking IRIS의 일환으로 피부의 좁쌀결핵이 발생할 수 있다는 점과 적절한 치료가 이루어진다면 보다 좋은 예후를 기대할 수 있다는 점을 시사한다. 또한 과거 피부의 좁쌀결핵 증례들 중 다수가 다제내성 결핵에 의한 감염이었으며 그 경우 대다수 사망하였다는 것을 미루어 볼 때[4] HIV 환자에서 좁쌀결핵이 의심될 경우에는 PCR 등의 기법으로 결핵의 진단 및 내성결핵 여부를 보다 빨리 확인하려는 노력이 필요하다고 사료된다.

요 약

피부의 좁쌀결핵은 면역저하 상태에서 발생하는 결핵의 드문 감염형태로, 구진 농포성 발진과 피부를 포함한 여러 장기로의 결핵균의 혈행성 다장기 감염을 특징으로 한다. 저자들은 ART를 시작한 HIV 감염 환자에서 피부의 좁쌀결핵으로 발현한 IRIS 첫 예를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 좁쌀결핵; 피부; 면역재구성염증증후군

REFERENCES

1. Oh MD, Park SW, Kim HB, et al. Spectrum of opportunistic infections and malignancies in patients with human immunodeficiency virus infection in South Korea. *Clin Infect Dis* 1999;29:1524-1528.
2. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:1644-1650.
3. Schermer DR, Simpson CG, Haserick JR, Van Ordstrand HS. Tuberculosis cutis miliaris acuta generalisata: report of a case in an adult and review of the literature. *Arch Dermatol* 1969;99:64-69.
4. Daikos GL, Uttamchandani RB, Tuda C, et al. Disseminated miliary tuberculosis of the skin in patients with AIDS: report of four cases. *Clin Infect Dis* 1998;27:205-208.
5. Rohatgi PK, Palazzolo JV, Saini NB. Acute miliary tuberculosis of the skin in acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(2 Pt 2):356-359.
6. Stack RJ, Bickley LK, Coppel IG. Miliary tuberculosis presenting as skin lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(5 Pt 2):1031-1035.
7. Hwang JH, Choe PG, Kim NH, et al. Incidence and risk factors of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Korean Med Sci* 2013;28:374-377.
8. Beyt BE Jr, Ortals DW, Santa Cruz DJ, Kobayashi GS, Eisen AZ, Medoff G. Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:95-109.
9. Manabe YC, Breen R, Perti T, Girardi E, Sterling TR. Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: a disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009;199:437-444.
10. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24:2381-2390.

1. Oh MD, Park SW, Kim HB, et al. Spectrum of opportunistic