

## 후천성면역결핍증 환자의 칸디다 헤르페스, 거대세포바이러스 식도염 1예

계명대학교 의과대학 감염내과학교실

김현아 · 배귀현 · 류성열

### A case of combined herpes simplex virus, cytomegalovirus, and candidal esophagitis in an AIDS patient

Hyun Ah Kim, M.D., Kwi-Hyun Bae, M.D. and Seong-Yeol Ryu, M.D.

Department of Infectious Disease, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Since the first case of human immunodeficiency virus (HIV) infection was reported in Korea in 1985, the number of HIV patients has risen steadily and reached 5,323 in December 2007. Consequently, multiple opportunistic infections have become a significant clinical problem. Diseases of the gastrointestinal tract are among the most frequent complications of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and cause morbidity in patients with HIV infection. Opportunistic infections are the leading cause of esophageal complaints. *Candida albicans* is the most frequently identified cause of esophageal symptoms, followed by herpes simplex virus (HSV) and cytomegalovirus (CMV) infections. Esophageal candidiasis often occurs concurrently with other infectious esophageal disorders. Simultaneous esophageal infection with HSV, CMV, and *Candida* spp. is rare. We report a case of combined HSV, CMV, and candidal esophagitis in an AIDS patient. He was treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) and the appropriate antiviral and antifungal agents. (Korean J Med 77:255-260, 2009)

**Key Words:** Herpes simplex virus esophagitis; Candidal esophagitis; Cytomegalovirus esophagitis

#### 서 론

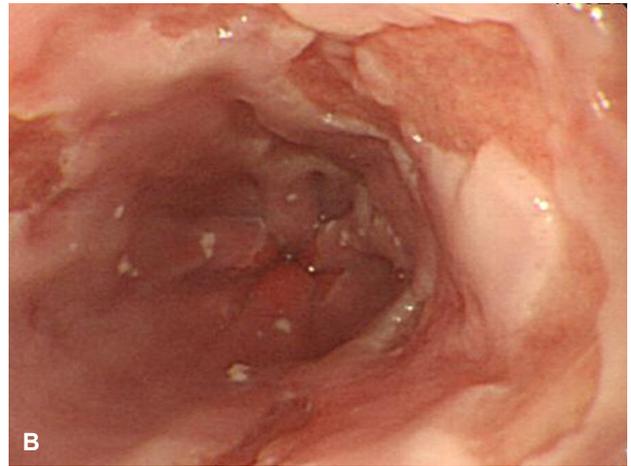
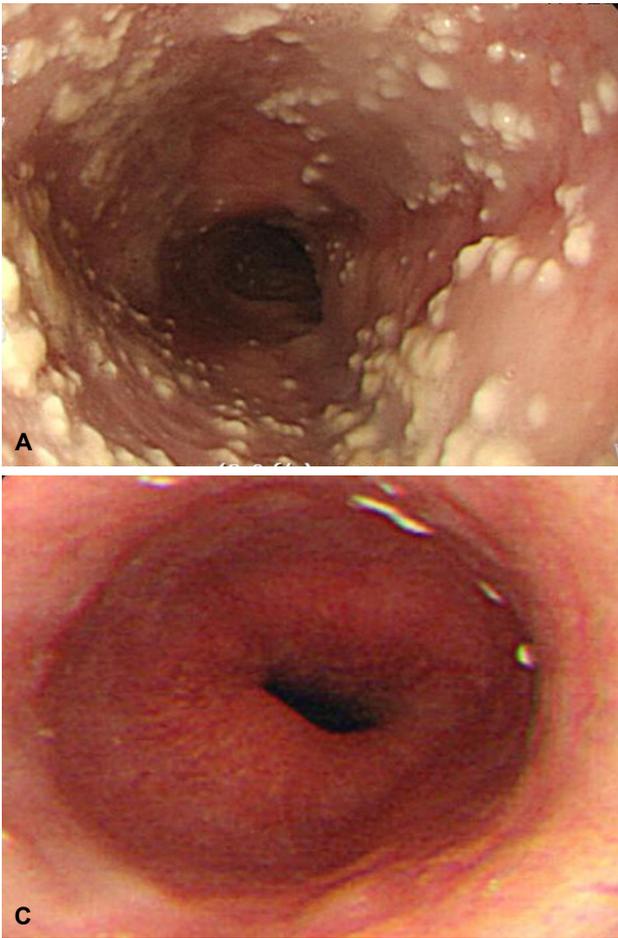
인간면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus, HIV)가 우리나라에서 처음 발견된 1985년 이후, 감염자 수는 꾸준히 늘어서 2007년에는 약 5,323명에 이르렀다<sup>1)</sup>. 이차림 에이즈(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 환자의 증가와 치료법의 개선으로 만성적 조절 가능한 질환이 됨에 따라 기회감염질환의 조기 진단과 치료에 대한 관심이

증대되고 있다. 기회감염 중 식도 질환은 AIDS 환자의 30~40%에서 동반될 정도로 흔한 합병증일 뿐만 아니라 식도 질환의 동반 유무가 AIDS 환자 예후 결정의 중요한 인자로 알려져 있다. 식도염의 가장 흔한 원인은 칸디다 감염(Candidiasis)이고, 거대세포바이러스(Cytomegalovirus, CMV)와 헤르페스바이러스(Herpes virus, HSV) 감염이 그 뒤를 잇는다<sup>2)</sup>. AIDS 환자에서 칸디다 식도염에 바이러스 식도염이 드물게 동반 가능하나, 이처럼 칸디다 식도염에 헤르페스바이러스,

• Received: 2008. 7. 4

• Accepted: 2008. 8. 14

• Correspondence to Seong-Yeol Ryu, M.D., Department of Infectious Disease, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Joong-gu, Daegu 700-712, Korea E-mail: 121rsy@dsmc.or.kr



**Figure 1.** At endoscopy, (A) there are scattered white patches from the upper esophagus to the gastroesophageal junction and (B) multiple deep and shallow ulcers in the distal esophagus. (C) Six weeks later, the white patches and ulcers have disappeared.

거대세포바이러스에 의한 식도염이 동반된 경우는 외국문헌에 보고된 바는 있으나<sup>3)</sup>, 국내에 아직까지 보고된 바가 없다.

이에 저자들은 후천성면역결핍증 환자에서 칸디다 식도염에 병발한 헤르페스바이러스, 거대세포바이러스에 의한 식도염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 김○○, 남자 32세

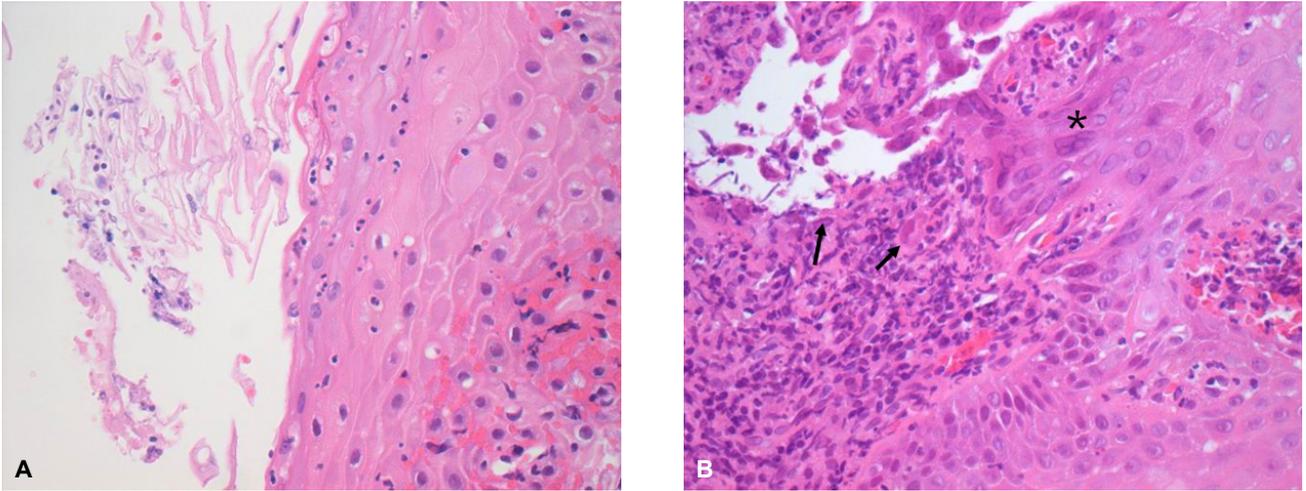
**주 소:** 발열, 호흡곤란, 마른기침, 연하곤란

**현병력:** 내원 8개월 전 마른기침, 호흡곤란 발생하였고, 내원 3개월 전 상기 증상 지속되면서 발열 동반되었으며, 내원 3일 전부터 마른 기침, 호흡곤란, 발열 악화되고 연하곤란 발생되어 개인병원 방문 후 전원되어 음.

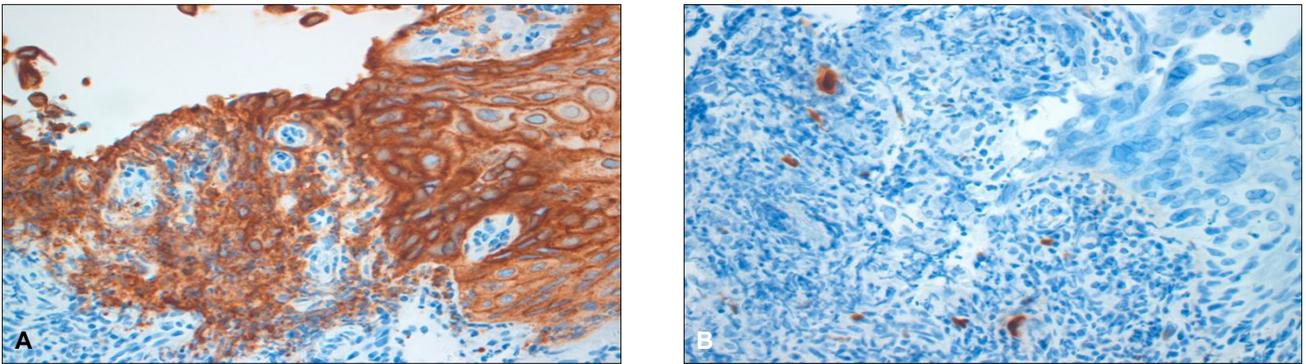
**과거력 및 가족력:** 특이사항 없음.

**이학적 소견:** 입원 당시 활력징후는 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 분당 92회, 호흡수는 분당 24회, 체온은 38.2°C였고, 의식 상태는 명료하였으며 급성 병색이었다. 두경부 진찰에서 결막 충혈이나 촉지되는 림프절은 없었으나 구강진찰상 아구창 소견이 관찰되었다. 또 흉부청진에서 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았다.

**검사실 소견:** 내원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 혈색소 9.3 gm/dL, 헤마토크리트 28.3%, 백혈구 8,230/mm<sup>3</sup> (호중구 77.7%), 혈소판 594,000/mm<sup>3</sup>이었고, PT 12.0초, aPTT 32.7초이었다. 혈청 전해질과 간기능 검사는 정상 소견을 나타내었다. 단순 흉부방사선 검사에서 양측 폐문부 주위에서 시작하는 양측성 미만성 침윤소견을 보여 시행한 고해상 컴퓨터 단층촬영(High resolution computed tomography, HRCT)에서 분절상 망상 유리모양의 침윤소견을 나타내었고, 기관지 내시경을 통한 기관지 폐포세척(Bronchoalveolar lavage, BAL)을 시행하여 얻은 검체를 Wright-Giemsa stain으로 염색하여



**Figure 2.** (A) Pathologic examination of the esophageal biopsy shows candidal hyphae invading the squamous epithelium. (B) The squamous epithelial cells include multinuclear giant cells with intranuclear inclusions (asterisk), and several enlarged, smudged, atypical cells with eosinophilic intranuclear inclusions are present in the stroma (arrow).



**Figure 3.** On immunohistochemical staining, (A) the infected squamous epithelial cells show reactivity to HSV I and II antigens ( $\times 400$ ), (B) while the smudged atypical stromal and endothelial cells show intranuclear and cytoplasmic reactivity with antibody to CMV antigen (arrow) ( $\times 400$ ).

주폐포자충 폐렴(Pneumocystis carinii pneumonia, PCP)으로 진단하였다. 폐포자충증과 아구창소견을 종합해 볼 때 환자가 면역 억제상태라는 의심하에 Anti-HIV Ab (ELISA) 검사를 시행하였다. 효소면역 측정법(ELISA)과 Western blot으로 양성 결과를 얻었으며, HIV RNA는 310,000 copies/mL, CD4+ 림프구 수는 49 cells/mL이었다.

**상부 위장관 내시경 소견:** 입원 후 시행한 상부 위장관 내시경 소견상 상부 식도로부터 위식도 접합부 부위까지 백색반(whitish patch)들이 산재해 있었으며(그림 1A), 위식도 접합부 상부의 원위부 식도에 지도 모양의 경계가 명확한 궤양성 병변이 관찰되었다(그림 1B).

**병리학적 소견:** 백색반에서 시행한 조직 검사상 칸디다 가균사 및 칸디다 균사체가 관찰되었고(그림 2A), 지도 모양

의 궤양에서 시행한 조직 검사상 염증세포의 침윤 및 뚜렷한 핵의 변화를 갖는 봉입체(inclusion body)가 관찰되었으며(그림 2B), HSV, CMV항체를 이용한 면역 조직화학염색 결과 양성을 나타내어(그림 3A, 3B), 칸디다 식도염에 병발한 헤르페스바이러스, 거대세포바이러스 식도염으로 진단하였다.

**치료 및 임상경과:** HIV에 동반된 주폐포자충 폐렴은 trimethoprim-sulfamethoxazole (trimethoprim 15~20 mg/kg)을 21일간 경구투여하여 치료하였으며, 칸디다 식도염은 fluconazole 200 mg을 14일간 투여하여 치료하였고, 헤르페스바이러스 식도염은 acyclovir 200 mg을 하루 5회 14일간 투여 후, 거대세포바이러스 식도염은 ganciclovir를 5 mg/kg의 용량으로 12시간 간격으로 2주간 투여하여 치료하였으며 6주 후

추적 시행한 상부 위장관 내시경 소견상 이전 병변의 소실을 관찰할 수 있었다(그림 1C). Kaletra 800 mg/200 mg, lamivudine 300 mg, zidovudine 600 mg으로 HAART (High active antiretroviral therapy)를 시작하였고, HAART투여 3개월 후에는 HIV RNA 25 copies/mL 미만으로 줄고 CD4 림프구 수는 153 cells/mL로 늘었다. 현재 HAART를 유지하면서 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

1981년 AIDS 환자가 처음 발생한 이후 감염자 수는 급속히 증가하여 인류의 건강을 위협하는 가장 심각한 문제가 되었다. 우리나라도 예외가 아니어서 감염자가 1985년 처음 발견된 이후, 감염자 수는 꾸준히 늘어서 2007년에는 약 5,323명에 이르렀다. 이처럼 AIDS 환자는 증가 추세에 있기 때문에 면역결핍 상태에서 발생하는 여러 가지 기회감염이 임상에서 문제 시 되고 있으며, 또 치료 면에 있어서도 고효성 항레트로바이러스 치료(High active antiretroviral therapy, HAART)의 도입됨으로 인해 AIDS는 고혈압이나 당뇨병과 같은 만성 경과를 갖는 조절 가능한 질환이 되어 AIDS 환자에서 발생하는 기회감염을 진단하고 치료하는 것이 환자의 예후 결정에 매우 중요한 인자가 되었다. HIV 감염 환자에서 기회감염증은 면역결핍의 정도, 위험인자, 치료 여부에 따라 다양한데 우리나라에서 가장 흔한 기회감염증은 칸디다증이며, 그 다음이 주폐포자충 폐렴, 결핵, 거대세포바이러스 감염의 순으로 알려져 있다<sup>1)</sup>.

HIV 감염 환자에서 위장관 감염질환이 흔한 합병증 중 하나이며 환자의 예후에도 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데<sup>2)</sup> 그 중 식도 질환이 감염자의 40% 정도에서 동반될 정도로 가장 흔하다<sup>4)</sup>. HIV 감염 환자에서 가장 흔히 동반되는 식도 질환은 칸디다, 거대세포바이러스(Cytomegalovirus, CMV), 헤르페스바이러스(Herpes simplex virus, HSV)에 의한 감염성 식도염이며<sup>5)</sup>, 그 이외에 아프타 궤양, 위식도 역류질환, 카포시 육종과 림프종 등도 발생할 수 있다<sup>6)</sup>.

칸디다 식도염은 AIDS, 악성종양, 광범위 항생제 사용, 스테로이드 치료 등 숙주 방어기전이 손상될 때 흔히 발생하는 기회 감염질환이다. 칸디다 식도염은 HIV 감염 환자에서 발생하는 기회감염 중 가장 흔하며, oral thrush (구강 아구창)이 존재하고 CD4 림프구 수가 200/mm<sup>3</sup> 미만인 경우 흔히 동반된다<sup>7)</sup>. 칸디다 식도염의 원인균으로 *Candida albicans*가 대부분이나 *Non-albicans candida*의 비율이 최근 연구에 따르면

4배가 증가하였다<sup>8)</sup>. 식도에 형성되는 칸디다 집락은 외부에서 들어온 것이라기보다는 구강 상재균의 연하 결과로 발생하는 것으로 알려져 있어, 상부 식도보다는 하부 식도에서 더 자주 발생한다<sup>9)</sup>. 증상은 연하곤란이나 연하통을 호소하고 대개는 구강 칸디다증이 동반되나 구강 칸디다증 없이도 발생할 수 있다. 진단은 내시경을 통해 다수의 백색반을 확인하는 것이 손쉽고, 예민도와 특이도가 높은 방법이나, 확진은 점막 조직 검사상 전형적인 가균사 및 칸디다 균사체를 관찰하는 것이다. Fluconazole이 일차 선택약제이고, 경구나 정주로 fluconazole (100~200 mg/day)을 2~3주 투여하는 것이 권유되며 사례에서도 경구 fluconazole 200 mg을 14일간 투여하여 성공적으로 치료하였다. Fluconazole에 무반응인 경우는 voriconazole, caspofungin이나 정주용 amphotericin B가 권유된다<sup>4)</sup>. 칸디다 식도염에 대한 일차 예방에 대해서는 아직까지 권유되고 있지 않으나 만성 칸디다 식도염과 다발성으로 재발되는 칸디다 식도염에 대한 이차 예방은 통상적으로 권장되고 있으며 주로 fluconazole 50~100 mg을 매일 복용하거나 150 mg을 1주일마다 복용하는 방법이 있다.

헤르페스바이러스 식도염(Herpes simplex virus esophagitis)은 드물게 면역기능이 정상인 사람에서도 발생 가능하나 대부분 항암 화학요법이나 방사선 조사요법 후, 장기이식 후 면역억제제를 사용한 경우<sup>10)</sup> 그리고 최근에 증가추세에 있는 AIDS 환자의 경우 등 면역기능이 저하되어 있는 사람에게서 많이 발생한다. 그러나 헤르페스바이러스는 다른 면역저하자에서와는 달리 HIV 감염 환자들에서는 위장관 감염을 잘 일으키지 않으며, CD4 림프구 수가 100/mm<sup>3</sup> 미만인 경우 흔히 감염증을 초래한다<sup>11)</sup>. 발생기전은 헤르페스에 의한 구강 인두 감염증의 직접적인 전파, 혹은 식도 점막 미주 신경을 통한 재활성화나 전파에 의한 것으로 추정되며, 증상은 주로 연하통과 연하곤란이며 발열과 구토, 구역은 흔하지 않다. 입술과 피부의 헤르페스 감염이 19~38%에서 동반 가능하다<sup>12)</sup>. 병변은 상부 내시경에 의해 주로 식도의 원위부에서 위약한 염증성 점막소견, 다수의 표 재성 궤양, 삼출성 백태 관찰 등의 형태로 관찰되며, 확진은 조직 생검을 시행하여 상피세포의 Cowdry A형 핵내 호산성 봉입체, 다핵 거대세포, 간유리상 핵변화, 세포의 풍선양 변화 등을 관찰하거나<sup>13)</sup> brushing cytology (솔 세포진 검사)에 의한 바이러스 동정, 생검조직의 면역화학 검사법, 전자현미경 검사법, DNA hybridization로 이루어지게 된다. 헤르페스바이러스 식도염과 거대세포바이러스에 의한 식도염은 감별이 쉽지 않은데, 헤르페스바이러스 식도염은 궤양의 가장자리의 변성된 상피

세포 핵에서 봉입체를 관찰할 수 있고, 거대세포바이러스 식도염은 궤양기저부분의 혈관내피세포나 간질세포 핵 내에 봉입체가 존재하여 조직병리학적으로 구분이 가능하다<sup>14)</sup>. 헤르페스 식도염의 치료는 경증에서 중증도인 경우 경구용 acyclovir (15~30 mg/kg/day)투여가 효과적이거나 중증이거나 경구 섭취가 불가능한 경우는 정주용 투여가 요구되는데, 면역저하 환자에서는 acyclovir (10 mg/kg/day)를 2주간 정주해야 하며<sup>14)</sup>, acyclovir에 내성인 경우는 foscarnet을 투여할 수 있다.

CMV는 herpes virus군에 속하는 DNA 바이러스로 성인에서 40~90%가 감염되어 항체가 나타난다. 일차감염 후 바이러스는 숙주 내에서 잠복기 상태로 있다가 면역기능이 저하되는 경우 간헐적인 재활성을 하면서 각종 장기에 병변을 일으킨다. 거대세포바이러스(Cytomegalovirus, CMV) 감염은 면역이 정상인 사람에서도 발생할 수 있지만, 대부분 AIDS, 장기이식 후, 항암치료, 스테로이드 치료 등 면역 기능이 저하된 환자에서 발생하며<sup>15)</sup> 주로 폐, 간, 및 중추 신경계 등에 감염을 일으키고 드물게 위장관 감염을 초래한다. CMV는 AIDS 환자에서 기회 감염을 일으키는 바이러스 중 가장 흔한 것으로, CD4 림프구가 100/mm<sup>3</sup> 미만인 환자에서 흔히 감염증을 초래한다<sup>16)</sup>. 내시경 소견으로는 미란, 부종, 경계가 비교적 명확한 다수의 궤양 등의 형태로 관찰되나 CMV 감염의 특징적인 내시경 소견은 없기 때문에 확진은 조직 생검을 통한 병리조직학적 관찰로 이루어진다<sup>17)</sup>. CMV위장관 감염은 면역상태가 정상인 환자에서는 자연히 호전되는 경과를 취하여 보존적 치료만으로도 치유되나, 면역이 저하된 환자에서는 치명적인 경과를 보일 수 있어 ganciclovir (10~15 mg/kg/day)로 2~3주간 투여하거나<sup>18)</sup> foscarnet의 단독 또는 병합 요법을 사용한다. 유지 요법에 대해서는 아직 효과가 입증되지 않았으나 재발이 발생한다면 유지요법이 요망되기도 한다. 칸디다 식도염에 바이러스에 의한 식도염이 동반된 경우는 HIV 감염자, 항암 치료나 방사선 치료를 받은 자, 스테로이드 복용자, 장기 이식자같은 면역 저하자에서 드물게 발생하는 것으로 알려져 있는데<sup>19)</sup>, 그 기전은 헤르페스바이러스에 의한 식도 점막상피세포의 손상으로 인해 점막 장벽이 손상받아 칸디다 감염이 발생하기 좋은 환경이 조성되어 감염증이 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>20)</sup>. AIDS 환자의 경우 외국문헌에 칸디다, 거대세포바이러스, 헤르페스바이러스 동시 감염에 의한 식도염 발생보고는 있으나<sup>3)</sup> 국내에는 아직까지 보고된 바가 없다. 이에 저자는 칸디다 식도염에 헤르페스, 거대세포바이러스에 의한 식도염이 병발한 AIDS

환자를 진단하여 기회감염증 치료와 HAART 치료 후 외래에서 경과관찰 중인 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. AIDS 환자에서 이처럼 칸디다 식도염에 헤르페스바이러스, 거대세포바이러스 식도염이 드물지만 동반 발생 가능하므로 조기 진단 및 치료에 주의를 기울여야 하겠다.

## 요 약

AIDS 환자의 증가뿐만 아니라, 치료법의 획기적인 개선으로 인해 더 이상 AIDS는 죽음의 병이 아닌 고혈압, 당뇨병처럼 만성 질환이 되어 기회감염의 조기 진단과 치료에 관심이 증대되고 있다. HIV 감염 환자에서 발생하는 각종 기회감염질환 중 식도를 포함한 위장관계 감염질환이 40% 정도 동반될 정도로 흔한 합병증이며, 예후 결정의 중요한 인자로 알려져 있다. HIV 감염 환자에서 식도 증상을 일으키는 가장 흔한 원인은 칸디다, 거대세포바이러스, 단순헤르페스바이러스 등에 의한 감염성 식도염이며, 드물게 AIDS 감염자 같은 면역 저하자에서 칸디다 식도염에 바이러스에 의한 식도염이 동반된다. 외국문헌에 칸디다 식도염에 거대세포바이러스, 헤르페스바이러스에 의한 식도염이 병발된 보고가 있으나 국내에는 아직까지 보고된 바 없는데, 이에 저자는 국내에서 처음으로 칸디다 식도염에 헤르페스, 거대세포바이러스에 의한 식도염이 병발한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 헤르페스바이러스 식도염; 칸디다 식도염; 거대세포바이러스 식도염

## REFERENCES

- 1) Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chang KH, Chung JS, Choi YH, Song YG, Huh A, Yeom JS, Lee KS, Choi JY. *Epidemiology and clinical features of HIV infection / AIDS in Korea. Yonsei Med J* 44:363-370, 2003
- 2) Wilcox CM, Mönkemüller KE. *Diagnosis and management of esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. South Med J* 91:1002-1008, 1998
- 3) Bonacini M, Young T, Laine L. *The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection: a prospective study of 110 patients. Arch Intern Med* 151:1567-1572, 1991
- 4) Dieterich DT, Wilcox CM. *Diagnosis and treatment of esophageal disease associated with HIV infection. Am J Gastroenterol* 91:2265-2269, 1996

- 5) Wilcox CM. *Esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome: etiology, diagnosis, and management. Am J Med* 92:412-421, 1992
- 6) Zaidi SA, Cervia JS. *Diagnosis and management of infectious esophagitis associated with human immunodeficiency virus infection. J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1:53-62, 2002
- 7) Wilcox CM, Straub RF, Clark WS. *Prospective evaluation of oropharyngeal findings in human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal ulceration. Am J Gastroenterol* 90:1938-1941, 1995
- 8) Barchiesi F, Morbiducci V, Ancarani F, Scalise G. *Emergence of oropharyngeal candidiasis caused by non-albicans species of Candida in HIV infected patients. Eur J Epidemiol* 9:455-456, 1993
- 9) Walsh TJ, Hamilton SR, Belitsos N. *Esophageal candidiasis. Postgrad Med* 84:193-196, 201-205, 1988
- 10) Kim MJ, Cho KW, Lee S, Choi Sk, Rew JS, Choi KC, Kim SJ, Yoon CM. *Herpetic esophagitis in a renal transplant patient. Korean J Gastrointest Endosc* 10:301-304, 1990
- 11) Bagdades EK, Pillay D, Squire SB, O'Neil C, Johnson MA, Griffiths PD. *Relationship between herpes simplex virus ulceration and CD4+ cell counts in patients with HIV infection. AIDS* 6:1317-1320, 1992
- 12) Genereau T, Lortholary O, Bouchard O, Lacassin F, Vinceneux P, De Truchis P, Jaccard A, Meynard JL, Verdon R, Sereni D, Marche C, Coulaud JP, Guillemin L. *Herpes simplex esophagitis in patients with AIDS: report of 34 cases. Clin Infect Dis* 22:926-931, 1996
- 13) Burrig KF, Borchard F, Feiden W, Pfitzer P. *Herpes esophagitis: II. electron microscopical findings. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 404:177-185, 1984
- 14) Kumma V, Fausto N, Abbas A. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. p 366, 806, Boston, W. B. Saunders, 2004*
- 15) Goodgame RW. *Gastrointestinal cytomegalovirus disease. Ann Intern Med* 119:924-935, 1993
- 16) Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE. *Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. J Infect Dis* 166:1223-1227, 1992
- 17) Meiselman MS, Cello JP, Margaretten W. *Cytomegalovirus colitis: report of the clinical, endoscopic and pathologic findings in two patients with the acquired immune deficiency syndrome. Gastroenterology* 88:171-175, 1985
- 18) Crumpacker CS. *Ganciclovir. N Engl J Med* 335:721-729, 1996
- 19) Chen LI, Chang JM, Kuo MC, Hwang SJ, Chen HC. *Combined herpes viral and candidal esophagitis in a CAPD patient: case report and review of literature. Am J Med Sci* 333:191-193, 2007
- 20) Mirra SS, Bryan JA, Butz WC, Miles ML. *Concomitant herpes-monilia esophagitis: case report with ultrastructural study. Hum Pathol* 13:760-763, 1982