

면역 저하 환자들에게서 발생한 진행다초점백색질뇌증 - 3예 보고 -

심민근 · 김조현 · 박창수 · 김형석
최유덕 · 이민철

전남대학교 의과대학 병리학교실
의생명인력사업단(BK-21)

접 수 : 2007년 4월 27일
게재승인 : 2007년 6월 26일

책임저자 : 이 민 철
우 501-749 광주광역시 동구 학1동 8
전남대학교 의과대학 병리학교실
전화: 062-220-5688
Fax: 062-227-3429
E-mail: mclee@chonnam.ac.kr

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Immunocompromised Patients - 3 Cases Report -

Min-Keun Shim, Jo-Heon Kim, Chang-Soo Park, Hyung-Seok Kim, Yoo-Duk Choi
and Min-Cheol Lee

Department of Pathology, Chonnam National University Medical School and Center for Biomedical
Human Resources (BK-21), Gwangju, Korea

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating disease resulting from infection of oligodendrocytes with JC virus. PML was a rare disease, but nowadays not uncommon as AIDS prevailed. Histopathologic features of the affected lesion shows infiltrations of foamy macrophages and hyperchromatic, pleomorphic, reactive astrocytes that may raise the suspicion of a brain tumor. We recently met with 3 cases of PML. Two of the patients had AIDS and the other had been treated for lymphoma. All cases were diagnosed by histopathologic examination in stereotactic brain biopsies.

Key Words : Leukoencephalopathy, progressive multifocal; JC virus; Acquired immunodeficiency syndrome; Lymphoma; Biopsy

진행다초점백색질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)은 면역이 저하된 사람에게서 발생하는 중추신경계의 치명적인 말이집탈락질환이다. 림프종이나 에이즈 환자의 면역기능이 저하되면, DNA 바이러스인 폴리오마바이러스, 그중에서도 JC바이러스가 재활성화되어 이 질환을 일으킨다. PML을 진단하기 위해서는 임상 양상, 신경방사선학 소견을 바탕으로 뇌척수액에서 JC바이러스 DNA 중합연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)의 양성 여부를 확인하거나 조직검사를 해야 한다. PML에 대한 국내 보고는 5예가 있었다. 이 중에서 3중례는 각각 림프종, 백혈병 그리고 에이즈 환자에게서 발생하여, 조직검사를 통해 확진되었고, 나머지 2예는 조직검사가 아닌 JC바이러스에 대한 PCR 검사로 진단한 중례들이다.^{1,4} 저자들은 최근 조직검사를 통해 진단한 PML 3예를 보고하고자 한다.

증 례

증례 1

54세 남자 환자가 기억력 감소와 왼손 마비 증상 때문에 한방

병원에서 치료를 받는 중 보행장애가 발생하고 갑자기 혼수 상태가 되어 내원하였다. 환자는 당뇨, 고혈압 이외에 다른 과거력은 없었으나 내원 전 다른 병원 검사에서 항HIV 양성반응을 보였다. 내원 후 시행한 뇌전산단층촬영에서 양측성으로 측두두정부 백색질에 저신호 강도를 보이는 병변이 관찰되었고, 우측 병변이 더 심했으며 조영 증강은 되지 않았다(Fig. 1A). 감염성 뇌염, 뇌졸중 또는 PML 등의 말이집탈락질환을 감별하기 위해 대뇌정위술 뇌조직검사를 시행하였다. 조직소견은 포말큰포식세포가 미만성으로 분포하고 있는 양상이 특징적이었고 소수의 비정형 핵을 가진 세포들이 관찰되었다. 비정형 핵을 가진 세포들은 풍부한 호산성 세포질에 기괴한 모양의 핵을 보이는 세포들과 열계 염색되고 젓빛 유리 양상의 핵을 보이는 세포들로 이루어져 있었다(Fig. 2A-C). 추후 시행한 JC바이러스 제자리부합법에서 소수 세포들의 핵이 양성 반응을 보였다.

증례 2

45세 남자 환자가 최근 발생한 인지 기능 저하 및 우울증을 주소로 내원하였다. 환자는 약 3년 전에 T 세포 림프종으로 2

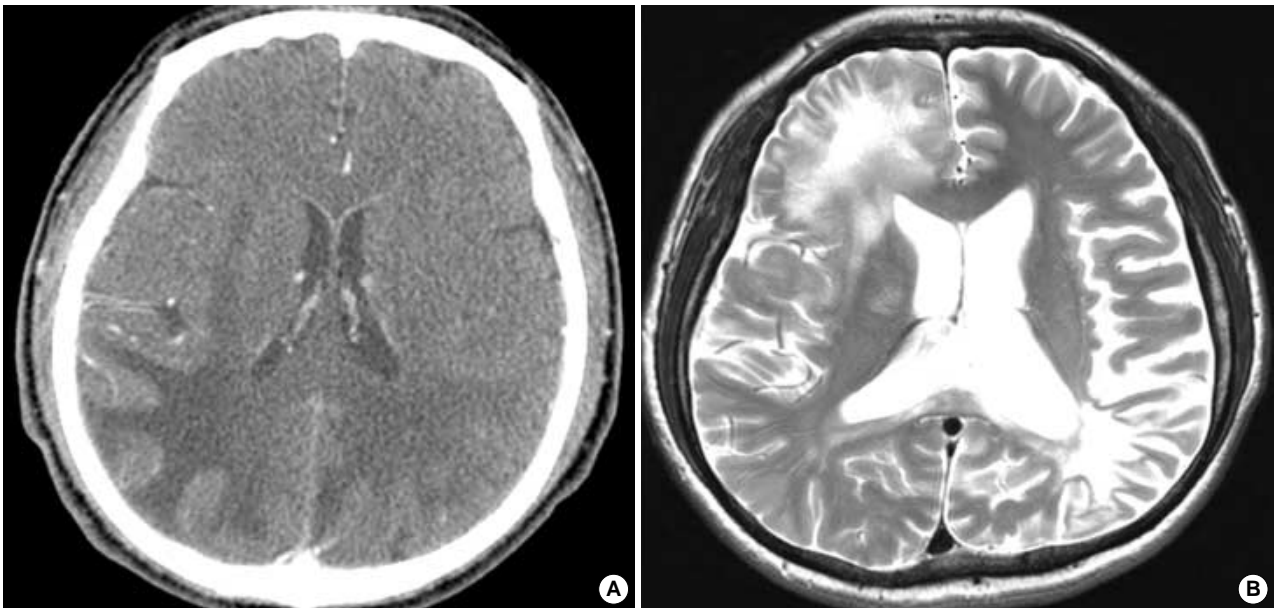


Fig. 1. (A) Brain CT of case 1 shows bilaterally asymmetrical hypoattenuated lesion in temporoparietal white matter, more marked on the right, with involvement of subcortical U fiber. (B) Brain MRI of case 2 shows hyperintensity of white matter of right frontal lobe on T2 weighted image.

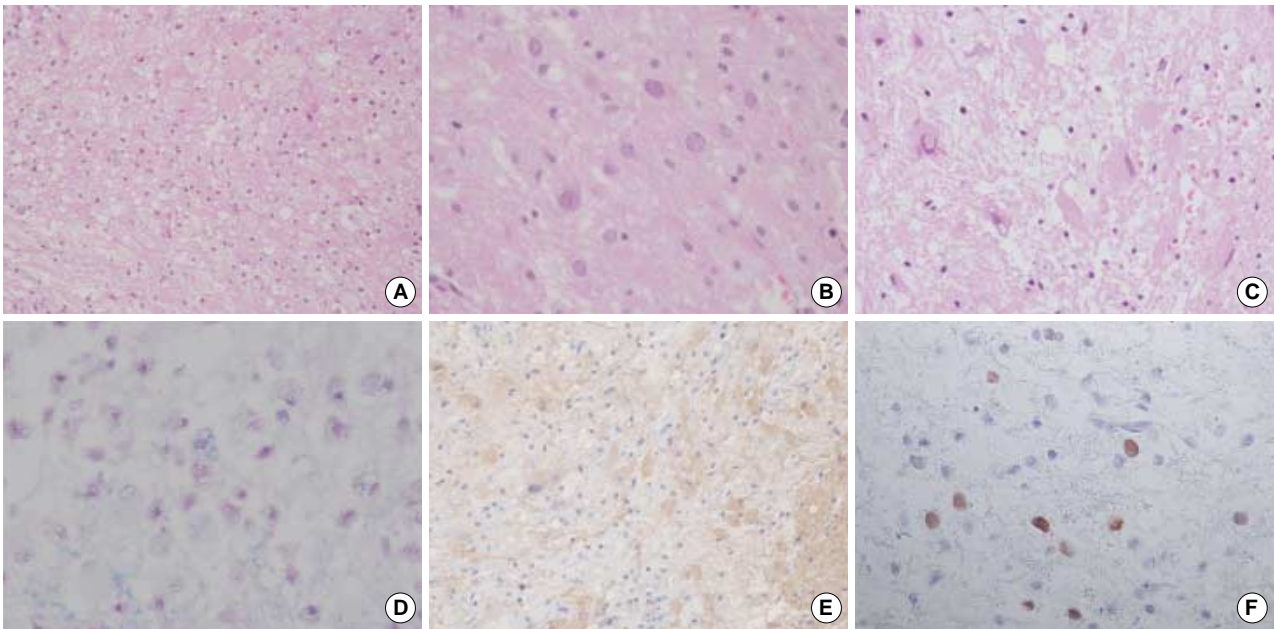


Fig. 2. (A) Foamy macrophages are collected. (B) Infected oligodendrocytes have enlarged nuclei with dissolved chromatin feature. (C) Atypical astrocytes are seen among foamy macrophages. (D) Myelin is phagocytosed by foamy macrophages (LFB-PAS). (E) Astrocytes are positive for GFAP. (F) Enlarged nuclei of oligodendrocytes are stained by in situ hybridization with JC virus BIOPROBE®.

차례 항암화학치료를 받았으며, 2년 전에 대뇌 경색으로 오른쪽 편마비 증상이 있어 재활치료를 받고 있었다. 내원 후 시행한 뇌자기공명영상에서 우측 전두엽에 9개월 이전의 영상과 비교해서 새로이 발생한 T2 강조영상에서 고신호 강도를 보이는 병변이 있어 대뇌정위술 뇌조직검사를 시행하였다(Fig. 1B). 병리조직소견에서 다수의 포말큰포식세포와 풍부한 호산성 세포질과

과다 염색된 비정형 핵을 보이는 세포들이 혼재된 양상이 관찰되었다. 일부 회돌기아교세포로 생각되는 세포들은 핵이 커져 있었고 염색질이 열게 염색되어 있었다. 림프구 침윤이 있었으나 그 수는 많지 않았다. 면역조직화학염색에서 CD68에 양성을 보이는 포말큰포식세포를 확인하였으며, LFB-PAS 염색을 통해 말미집을 탐식하고 있는 포말큰포식세포를 볼 수 있었다(Fig.

2D). 비정형 핵을 보이는 세포들은 GFAP에 양성이었다(Fig. 2E). 후후 시행한 JC바이러스 제자리부합법에서 다수의 희돌기 아교세포들이 크기가 커진 핵에 강하게 염색되었다(Fig 2F).

증례 3

49세 남자 환자가 8개월 전부터 하루 4-5차례 설사를 하였고, 4개월 전부터 점차 양측 시력이 떨어지다가 실명을 하여 내원하였다. 임상검사서서 에이즈 양성 판정을 받았다. 또한 뇌자기공명영상의 T2 강조영상에서 양측 두정-측두엽과 뇌돌보팽대의 백색질이 고신호 강도를 보이는 병변이 관찰되었으며, 우측이 좀더 선명하였다. 감염성 뇌염과 PML 의진하에 대뇌정수술 뇌조직 검사를 시행하였다. 병리조직소견에서 비정형 핵을 가진 별아교세포가 다수 관찰되면서 그 사이사이로 포말큰포식세포가 침윤되어 있었다. 비정형 별아교세포는 세포질이 호산성으로 매우 풍부하면서 핵은 크고 과다 염색을 보였으며 모양이 기괴하였다. LFB-PAS 염색에서는 염색 정도가 감소되거나 염색되지 않는 말미집탈락을 보이는 부위를 확인할 수 있었다. 함께 시행한 대변 기생충 검사 결과는 음성이었으나, 대변 균배양 검사에서 살모넬라 균이 동정되어 항생제 치료를 하였고 설사 증세는 다소 호전되었다. 환자에게 고활성 항바이러스 치료(Highly active antiretroviral therapy, HAART)를 시작하였으며, 이후 연고지 관계로 다른 병원으로 전원되었다.

고 찰

PML은 만성림프구백혈병과 호지킨림프종과 연관되어 처음 보고되었다.⁵ 하지만 면역 저하와 관련되어 현재는 에이즈 감염이 있는 사람에게서 더 많이 발생하고 있으며, 에이즈 감염과 연관된 신경병리 질환 중 PML의 비중은 2-14% 정도로 나타나고 있다.^{6,7} 우리나라에서는 1976년에 미국에서 경험한 2예의 PML에 대한 부검례를 바탕으로 한 보고가 있었고,⁸ 1996년에 만성골수백혈병 환자에게서 발생하여 조직학적으로 확진된 첫 증례가 보고되었다.¹ 그동안 우리나라는 에이즈 유병률이 낮아 에이즈에 합병된 PML 증례가 별로 없었으나, 에이즈 발생률이 증가 추세에 있기 때문에 에이즈와 관련된 PML 발생 빈도가 늘어날 것으로 보인다. 이번 제자들이 경험한 3예의 증례들 중 2예가 에이즈 환자에게서 발생한 점도 이 같은 예측을 뒷받침한다.

PML의 조직학적 소견으로는 탈수초화를 보이는 국소 부위가 존재하면서 감염되어 커진 희돌기아교세포, 기괴한 모양의 별아교세포, 그리고 포말큰포식세포를 병변의 가장자리에서 관찰할 수 있다. 이번 증례들 모두에서 이와 일치하는 조직소견을 보였다. 기괴한 모양의 별아교세포와 감염되어 커진 희돌기아교세포 때문에 중앙성 질환과 감별이 필요할 수 있다.

전형적인 PML 병변에서는 림프구 등의 염증세포 침윤은 거

의 일어나지 않는 것으로 되어 있으나, 염증성 PML에서는 혈관 주변과 간질에 많은 수의 림프구 침윤을 보인다. HAART를 시작한 이후에 발생하여 면역복원염증후군(Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)으로 부르기도 하며, 뇌자기공명영상에서 조영 증강을 보인다. 심한 림프구 침윤으로 원발대뇌림프종과 감별이 필요할 수도 있다.

이번 세 증례들은 조직소견이 모두 PML의 전형적인 소견에 부합되어 조직학적 진단에 큰 어려움이 없었으나, JC바이러스의 존재를 확인하기 위해 추가로 JC바이러스 DNA 탐식자(JC Virus BIOPROBE®, Enzo Diagnostics)를 이용해 제자리부합법을 시행하였다. 세 증례 모두에서 JC바이러스에 감염되어 커진 희돌기아교세포의 핵에서 강하게 염색되는 것을 확인할 수 있었다. 이외에도 전자현미경 검사나 JC바이러스의 캡시드 단백질에 대한 면역조직화학 염색을 통해서도 JC바이러스를 확인할 수 있다.⁹

최근에는 뇌척수액에서 JC바이러스에 특이한 DNA 서열을 증폭하는 JC바이러스 PCR을 통해서 JC바이러스를 확인하는 방법을 사용하기도 한다.¹⁰ 그러나 JC바이러스 PCR에 음성인 경우에도 PML을 완전히 배제할 수 없다. 또 현재는 에이즈 환자에게 HAART를 많이 하고 있어서 임상적으로나 신경방사선학적으로 PML이 의심스럽더라도 뇌척수액에서의 JC바이러스 PCR은 음성으로 나온다.¹¹ 그러므로 PML 진단에서 가장 신뢰할 수 있는 방법은 여전히 조직생검을 통한 확진이다.

그렇지만 대뇌 조직 생검은 침습적인 검사이기 때문에 쉽사리 시행하기 어렵고, 병변에 접근하기 어려운 경우에도 시행할 수 없다는 한계점이 있다. 최근의 PML 전문용어에 대한 일치된 의견에 따르면, PML에 해당하는 임상적, 신경방사선적 소견을 보이는 면역 저하 환자의 일차중추신경계림프종, HIV 뇌병증, 톡소포자충증(Toxoplasmosis) 등의 다른 신경학적 요인들을 충분히 배제할 수 있는 경우에 “있을지한 PML (Possible PML)”로 간주하여 치료를 받도록 권장하고 있다.^{7,12}

아직까지 PML을 치료하는 만족스러운 방법은 없는 것으로 알려져 있다. HIV 양성 환자에게는 HAART가 선택 가능한 가장 좋은 치료 방법으로 알려져 있고, HIV 음성 환자에게는 면역을 저하시키는 요인을 없애거나 감소시키는 방법을 권장하고 있는 정도다. 하지만 일부 환자에게서 세포면역반응을 통해 질병을 억제하고 장기생존을 가능케할 수 있다는 증거가 있어서 항JC바이러스 세포면역반응을 강화시키는 면역요법을 중심으로 한 새로운 치료법이 계속 개발되고 있다.¹³

저자들은 최근에 1년 미만의 짧은 기간 내에 국내에서는 매우 드문 질환인 PML 3예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참고문헌

1. Lee JH, Lee KH. One case of progressive multifocal leukoencepha-

- lopathy complicating chronic myelocytic leukemia. *J Korean Neurol Assoc* 1996; 14: 282-8.
2. Shin DA, Chang JH, Chang JW, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with T cell lymphoma of head and neck. *J Korean Neurosurg Soc* 2000; 29: 1682-7.
 3. Jeong BH, Jin JK, Choi EK, *et al.* Detection of JC virus type 1 in peripheral lymphocytes, brain and cerebrospinal fluid from two Korean AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Intervirology* 2002; 45: 94-100.
 4. Lee JM, Park YS, Choi SH, *et al.* A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Infect Chemother* 2004; 36: 50-3.
 5. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 1958; 81: 93-127.
 6. Davies J, Everall IP, Weich S, *et al.* HIV-associated brain pathology: a comparative international study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; 24: 118-24.
 7. Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 365-70.
 8. Chi JG. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Korean J Pathol* 1976; 10: 191-8.
 9. Procop GW, Beck RC, Pettay JD, *et al.* JC virus chromogenic in situ hybridization in brain biopsies from patients with and without PML. *Diagn Mol Pathol* 2006; 15: 70-3.
 10. Hammarin AL, Bogdanovic G, Svedhem V, *et al.* Analysis of PCR as a tool for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2929-32.
 11. Marzocchetti A, Di GS, Cingolani A, *et al.* Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4175-7.
 12. Cinque P, Koralnik IJ, Clifford DB. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a consensus terminology. *J Neurovirol* 2003; 9 (Suppl 1): 88-92.
 13. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 2006; 60: 162-73.