

인체면역결핍바이러스 감염 환자에서 발생한 이비인후과 질환의 분석

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실,¹ 내과학교실²
조규섭¹ · 이덕규¹ · 박영대¹ · 신성찬¹ · 이선희² · 노환중¹

Analysis of Otorhinolaryngologic Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection

Kyu-Sup Cho, MD¹, Duk-Gyu Lee, MD¹, Young-Dae Park, MD¹,
Sung-Chan Shin, MD¹, Sun-Hee Lee, MD² and Hwan-Jung Roh, MD¹

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery; ²Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : As human immunodeficiency virus (HIV) infection increases in prevalence and new medical therapies prolong the survival of HIV-infected patients, otolaryngologists will see a larger number of patients with head and neck manifestations of HIV infection. The aims of study were to evaluate the various otorhinolaryngologic diseases and to analyze the useful markers for predicting immune function in HIV-infected patients. **Subjects and Method :** Of 380 HIV-infected patients, 40 patients (10.5% ; 39 males and 1 female, age ranging from 23 to 55) were referred to otolaryngologists. Spectrum of disease and correlation between various surrogate markers (HIV RNA, leukocyte count, neutrophil, lymphocyte, CD3, CD4, CD8 T cell percentage and count, CD4/CD8 ratio) and risk of infectious otorhinolaryngologic diseases were analyzed. **Results :** Thirty-three patients (82.5%) were infectious, 6 patients (15.0%) had non-infectious diseases and 1 patient (2.5%) malignancy. In otologic diseases, acute otitis media and chronic otitis media were frequently found in the mentioned order. In rhinologic diseases, rhinosinusitis and vestibulitis were frequently found in the mentioned order, with one primary extra nodal non-Hodgkin's lymphoma. In laryngologic diseases, pharyngolaryngitis, oral candidiasis, stomatitis were frequently found. In the surrogate markers of immune function, CD4 percentage, CD4 count and CD4/CD8 ratio were found significantly lower in the infectious diseases than in the non-infectious disease. **Conclusion :** Of HIV-infected patients, 10.5% had seen an otolaryngologist, and the majority had infectious diseases. The risk of infectious diseases was strongly correlated with the CD4 percentage, count and CD4/CD8 ratio. (Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2009;52:506-11)

KEY WORDS : HIV infections · Otolaryngology · CD4 lymphocyte count.

서 론

인체면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염 환자는 매년 증가하고 있고, 새로운 치료법의 개발로 생존율이 향상됨에 따라 직접 이비인후과를 찾거나 또는 타과에서 의뢰되는 HIV 감염 환자가 증가하고 있다.^{1,2)} HIV 감염 환자는 각종 기회 감염성 질환과 악성 종양의 발생이 비 감염자에 비하여 상당히 높으며, HIV 감염과 관련된 많은 질환에서 이비인후과 증상이 발현되는 것으로 알

려져 있다.²⁾ 질병관리본부의 보고에 의하면 1985년 한국에서 첫 번째 에이즈 환자가 발견된 후 2005년 현재 한국은 약 3,300여 명의 HIV 감염자가 있으며 매년 약 500명 정도의 새로운 환자가 발생한다고 알려져 있다.³⁾ 그러나 HIV 감염 환자에서 발생한 이비인후과 질환에 대한 국내 연구는 시행된 바가 없다. 저자들은 HIV 감염 환자에서 나타나는 이비인후과 질환의 유형과 특성을 분석하고, HIV 감염과 관련된 이비인후과 질환의 발생과 예후에 중요한 혈청학적 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

논문접수일 : 2008년 12월 25일 / 심사완료일 : 2009년 4월 23일
교신저자 : 노환중, 626-770 경남 양산시 물금읍 범어리
양산부산대학교병원 이비인후과
전화 : (055) 360-1440 · 전송 : (055) 360-1027
E-mail : rohhj@pusan.ac.kr

1998년 3월부터 2007년 12월까지 본원에서 HIV-EL-

ISA 검사와 HIV-Western blot 검사 모두에서 양성 소견을 보여 HIV 감염으로 진단받고 감염내과에서 치료, 추적 관찰 중인 380명의 환자 중 40명(10.5%)이 이비인후과에 내원하였다. 내원 당시 환자의 나이는 평균 35세(23~55세)였으며, 남자가 39명, 여자가 1명으로 남자 환자가 의미 있게 많았다.

모든 환자에서 병력 청취와 이학적 진찰을 시행하고 내시경을 이용하여 이비인후 영역의 국소 소견을 관찰하였다. 점액농성의 이루나 비루가 관찰된 경우 세균 검사를 시행하였고, 종물이 관찰되는 경우 조직 검사를 시행하였다. 질환에 따라서 필요한 경우에 전산화단층촬영과 자기공명영상촬영 등의 영상학적 검사를 시행하였다. 부위에 따라 이파·비파·두경부로 나눈 후 염증성 질환, 비염증성 질환, 악성 종양으로 구분하였다. 모든 환자에서 이비인후과 진료 전, 후 3개월 이내에 말초혈액 검사와 T 세포분획(T cell subset) 검사를 시행하여 HIV RNA 수치, 백혈구 수, 호중구 비율과 수, 림프구 비율과 수, CD3, CD8, CD4 T 세포의 비율과 수, CD4/CD8의 비를 조사하여 질환군 별로 비교 분석하였다.

통계학적 분석은 SPSS(version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL)의 Chi-square 및 Fisher's exact test를 이용하였으며, 통계학적 유의수준은 $p<0.05$ 로 하였다.

결 과

이비인후과로 의뢰된 40명 중 염증성 질환이 33예(82.5%)였으며, 비 염증성 질환 6예(15.0%), 악성 종양 1예(2.5%)였다. 염증성 질환은 비·부비동염 7예(17.5%)가 가장 많았으며, 인·후두염 6예(15.0%), 급성 중이염 5예(12.5%), 구강 칸디다증 4예(10.0%), 구내염 4예(10.0%), 만성 중

이염 3예(7.5%), 결핵성 임파선염 2예(5.0%), 비 전정염 2예(5.0%) 순이었다. 비 염증성 질환은 이하선에 발생한 대형성 선종(pleomorphic adenoma)으로 수술을 시행한 예가 2예(5.0%)였으며, 돌발성 난청, 안면 신경 마비, 이명, 어지럼증으로 내원한 환자가 각각 1예(2.5%)였다. 악성 종양은 비 용종과 동반된 부비동염으로 약물 치료를 시행 받았던 환자가 6개월 동안 추적 관찰되지 않다가 안와와 두개저를 침범한 B세포 림프종으로 진행된 1예에서 발견되었다(Table 1).

HIV RNA 수치는 림프종이 동반된 1예에서 가장 높았다. 비 염증성 질환에 비해 염증성 질환에서 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(Fig. 1). 백혈구 수, 호중구 비율과 수, 림프구 비율과 수도 질환군 별로 통계학적 유의성은 없었다(Fig. 2). T 세포분획에서 CD3와 CD8 T 세포의 비율과 수는 질환군 별로 통계학적 유의성은 없었으나, CD4 T 세포의 비율과 수, CD4/CD8의 비는 비 염증성 질환에 비해 염증성 질환에서 통계학적으로 유의하게 낮았다(Fig. 3). 질환에 따른 CD4 T 세포의 비율과 수, CD4/CD8의 비는 림프종에서

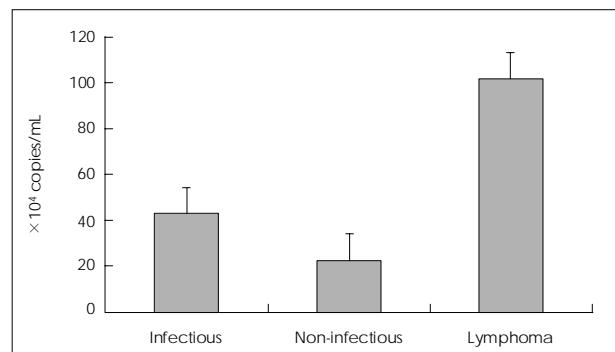


Fig. 1. HIV RNA levels in HIV-infected patients with otorhinolaryngologic disease. There was no significant difference in HIV RNA levels among the groups. Data expressed mean \pm SD.

Table 1. Otorhinolaryngologic diseases in HIV-infected patients

ENT field	Infectious	Non-infectious	Malignancy	cases (%)
Ear	AOM	5 (12.5)	Sudden SNHL	1 (2.5)
	COM	3 (7.5)	Facial palsy	1 (2.5)
			Tinnitus	1 (2.5)
			Dizziness	1 (2.5)
Nose	CRS	7 (17.5)		Lymphoma 1 (2.5)
	Vestibulitis	2 (5.0)		
H & N	Pharyngitis	6 (15.0)	Parotid tumor	2 (5.0)
	Oral candidiasis	4 (10.0)		
	Stomatitis	4 (10.0)		
	Cervical Tb	2 (5.0)		
Total	33 (82.5)	6 (15.0)		1 (2.5)

AOM : acute otitis media, COM : chronic otitis media, CRS : chronic rhinosinusitis, SNHL : sudden sensorineural hearing loss, H & N : head and neck, Tb : tuberculosis

HIV 감염 환자의 이비인후과 질환 분석

가장 낮았으며, 염증성 질환 중 결핵성 임파선염과 구강 칸디다증, 비 전정염과 급성 중이염 순으로 낮은 소견을 보였다 (Table 2).

경험적 항생제 치료에 잘 반응하지 않은 비·부비동염으로 내원한 7명 중 2명과 급성과 만성 중이염으로 내원한 8명 중 2명에서 세균배양 검사상 녹농균(*Pseudomonas aer-*

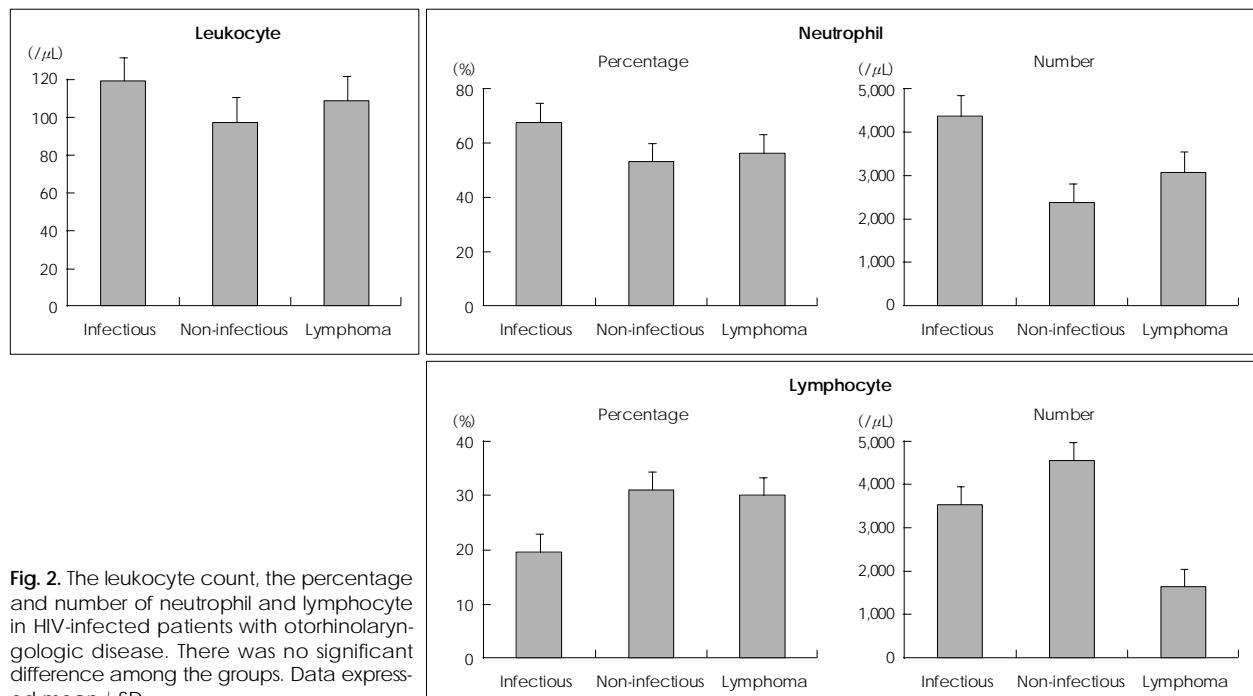


Fig. 2. The leukocyte count, the percentage and number of neutrophil and lymphocyte in HIV-infected patients with otorhinolaryngologic disease. There was no significant difference among the groups. Data expressed mean \pm SD.

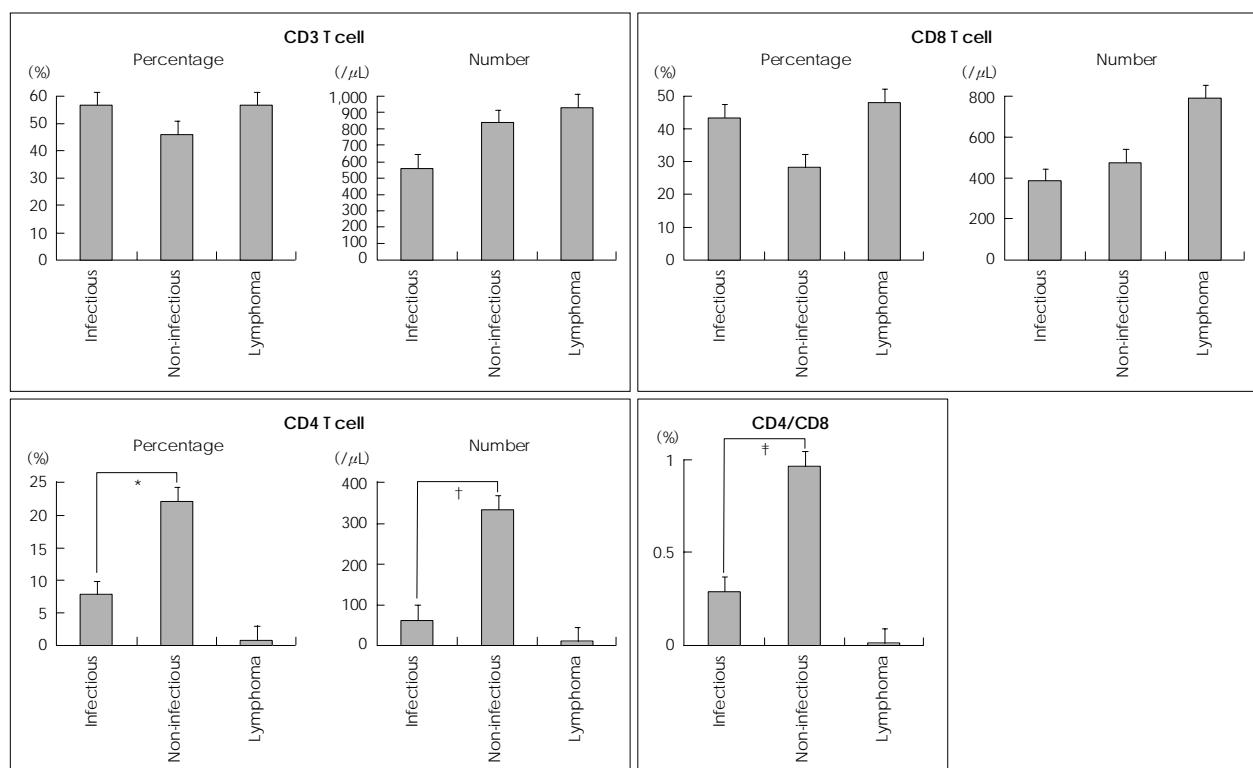


Fig. 3. T cell subset in HIV-infected patients with otorhinolaryngologic disease. The percentage and number of CD3 and CD8 T cell showed no significant difference among the groups. The percentage and number of CD4 T cell and the ratio of CD4/CD8 were significantly lower in infectious group than to the non-infectious group. * $p=0.001$, † $p=0.004$, ‡ $p=0.006$.

Table 2. The percentage and number of CD4 T cell and CD4/CD8 ratio according to otorhinolaryngologic disease

Disease	CD4 T cell	%	No. (/ μ L)	CD4/CD8
Lymphoma	0.78	13.0	0.01	
Cervical Tb	1.55	23.5	0.03	
Oral candidiasis	3.40	25.5	0.07	
Vestibulitis	6.80	129.0	0.12	
AOM	8.60	135.0	0.12	

AOM : acute otitis media, Tb : tuberculosis

uginosa)이 검출되었다. 비·부비동염으로 내원한 7명 중 6명의 환자는 약물 치료로 호전되었으나, 1명에서는 약물 치료에 반응이 없어 부비동 내시경수술을 시행하였으며, 중이염으로 내원한 8명은 모두 국소 치료 및 항생제 등의 보존적 치료로 호전되었다.

고 찰

HIV 감염 환자에서 이비인후과 질환의 유병률은 41~68%로 다양하게 보고되고 있다.⁴⁻⁶⁾ 최근에는 HIV 감염 환자가 증가하고, 항바이러스제 약물 치료법의 발달로 HIV 감염 환자의 생존 기간이 증가함에 따라 HIV 감염과 연관된 이비인후과 영역의 기회 감염과 종양 발생이 점점 증가하고 있다.^{1,2)} HIV 감염 환자에서 발생하는 이비인후과 질환도 구강 칸디다증, Koposi 육종과 경부 임파선염은 감소하고 비·부비동염과 비호르몬 림프종의 발생은 의미 있게 증가한다고 보고되었다.⁷⁾

본 연구에서 HIV 감염 환자 중 이비인후과 질환을 가진 환자는 10.5%로 외국 문헌에 비해서는 낮았는데 이는 병원에 등록된 HIV 감염 환자 모두에서 이비인후과 질환을 검사한 것이 아니고 이비인후과 외래를 내원한 환자를 대상으로 하였기 때문이라고 생각된다.

또한 이비인후과 질환도 염증성 질환이 82.5%로 비 염증성 질환(15.0%), 악성 종양(2.5%)에 비해 많았으며, 비·부비동염이 17.5%로 가장 높은 빈도를 보여 의과과는 차이를 보였다.

HIV 감염 환자에서 비·부비동염의 유병률은 HIV 비 감염 환자에 비하여 훨씬 높다고 보고되며,⁵⁾ HIV 감염 환자의 72%가 비·부비동 질환을 가진다는 보고도 있다.¹⁾ 비·부비동 질환은 CD4 림프구가 감소함에 따라 발생이 많아지고, 병변도 심하게 나타나는데 CD4 림프구가 200 cells/ μ L 이하인 경우 모든 부비동에 심한 염증이 나타나고 항생제에 대한 반응이 감소하여 만성화된다고 보고되었다.⁹⁾ 본 연구에서도 컴퓨터전산화단층촬영을 시행했던 4명에서 모두 CD4 림프구가 200 cells/ μ L 이하로 나타났고, CD4 림

프구 수치가 29 cells/ μ L을 보인 1명에서는 항생제에 반응이 없어 수술까지 필요했다. 비·부비동염을 가진 HIV 감염 환자의 증상은 발열, 두통, 비폐색이 주로 많지만, CD4 림프구가 200 cells/ μ L 이하인 환자의 일부에서는 이러한 증상의 발현이 없을 수도 있으며,¹⁰⁾ 방사선학적으로 급성 부비동염의 소견을 보이더라도 25%에서 급성 부비동염의 증상을 보이지 않을 수도 있으므로¹¹⁾ HIV 감염 환자에서 비·부비동염의 진단에 주의를 요한다. 항생제에 잘 반응하지 않는 비·부비동염의 경우 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*와 같은 알려진 병원균 이외에 *Pseudomonas aeruginosa*가 병원균일 가능성을 반드시 고려해야 한다.^{9,10)} *Pseudomonas*는 일반인에서는 비·부비동염을 야기하지 않지만 HIV 감염 환자에서는 비·부비동염 원인균의 16~18%를 차지한다는 보고가 있고,^{10,11)} CD4 림프구의 수치가 150 cells/ μ L 이하인 경우 *Aspergillus*와 같은 진균도 급성 부비동염의 주된 원인이 된다.¹²⁾ 본 연구에서 진균이 배양된 경우는 없었으나 배양 검사를 시행한 4예에서는 모두 *Pseudomonas aeruginosa*가 검출되었다. 급성 또는 만성 비·부비동염을 동반한 HIV 감염 환자에서 CD4 림프구의 수치가 200 cells/ μ L 이하인 경우는 광범위 경구 항생제인 ciprofloxacin과 clindamycin의 사용이 추천되며,^{13,14)} 경험적인 약물 치료가 실패할 경우는 혼하지 않은 균종에 의한 전격성 감염, 부비동염의 합병증, 그리고 종양의 가능성을 고려하여 부비동 전산화단층촬영을 반드시 시행하여야 한다.⁶⁾ 부비동 내시경 수술은 비정형 균주에 의한 감염이나 HIV 감염과 동반된 종양을 발견하고 필요한 경우 균 배양 검사와 조직 검사를 할 수 있으므로 약물 치료에 실패한 환자들에게 도움을 줄 수 있다.¹⁴⁾

본 연구의 림프종 1예도 부비동염과 동반된 미만성 큰 B 세포 림프종(Diffuse large B cell lymphoma, anaplastic variant)으로 부비동 내시경 수술로 진단이 가능하였다. 림프종은 HIV 감염의 후기에 나타나는 임상 소견으로 보통 CD 4 림프구의 수치가 200 cells/ μ L 이하인 경우, 감염기간이 긴 경우, 면역이 저하된 경우에 잘 발생하며,¹⁵⁾ HIV 감염 환자에서 비호르몬 림프종의 발생률은 비 감염자에 비하여 약 120배 높다.^{15,16)} 본 연구의 림프종 환자도 CD4 림프구의 비율이 0.78%, CD4/CD8 비는 0.01이었으며, 평균치는 13.0 cells/ μ L로 HIV 감염 환자 중 가장 낮은 수치를 보였다.

본 연구의 이하선 종양 2예는 모두 이하선 종양을 주소로 내원한 환자에서 우연히 HIV 감염이 확인된 경우로 이하선 종양이 HIV 감염과 연관이 있는지는 명확하지 않지만 특별히 연관성은 없는 것으로 생각된다.

HIV 감염 환자의 이비인후과 질환 분석

HIV 감염과 연관된 질환 중 특히 염증성 질환은 환자의 면역 상태와 관련이 많아 면역력이 정상인 환자에서는 잘 발생하지 않는 구강 칸디다증, 결핵성 임파선염, 비 전정염이 환자의 20%에서 발생하였다. 구강 칸디다증은 HIV 감염의 첫 번째 징후로 여겨질 만큼 HIV 감염 환자에서 조기에 잘 관찰되며, 보통 CD4 림프구의 수치가 500 cells/ μ L 이하에서 잘 발생한다.¹⁷⁾

본 연구에서도 비·부비동염을 제외한 나머지 상기도 감염 환자 중 인후두염 다음으로 구강 칸디다증이 높은 발생빈도를 보였다. CD4 림프구의 비율은 3.40%, CD4/CD8 비는 0.07이었으며, 평균치는 25.5 cells/ μ L로 상당히 낮았다. 결핵 역시 CD4 림프구의 수치가 500 cells/ μ L 이하인 경우 잘 발생한다고 알려져 있으며 CD4 림프구의 수치가 낮은 경우 폐외 결핵(extrapulmonary disease)의 발생률이 많은데,¹⁸⁾ HIV 감염 환자에서 경부림프절 종대가 나타나는 경우 결핵성 임파선염, 악성림프종, 전이암, 지속적 전반적 림프절병증(persistent generalized lymphadenopathy) 등을 감별하여야 한다.¹⁹⁾

본 연구에서 경부 결핵성 임파선염 환자의 CD4 림프구의 비율은 1.55%, CD4/CD8 비는 0.03이었으며, 평균치는 23.5 cells/ μ L로 구강 칸디다증에 비해서도 낮은 수치를 보였다.

HIV 감염과 연관된 질병은 환자의 면역 저하상태와 밀접한 관계를 가진다. CD4 림프구의 수치, 전체 림프구 숫자에 대한 CD4 림프구의 비율, 양적인(quantitative) HIV-1 RNA(viral load), neopterin level, p-24 antigenemia 등이 면역 기능을 나타내는 표지자로 사용될 수 있으며, 이들 중에서 CD4 림프구의 수치가 면역 기능을 나타내는데 가장 유용한 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 정상적인 CD4 림프구의 수치는 800에서 1,200 cells/ μ L이며 CD8 림프구에 대한 CD4 림프구의 비율은 2배 정도다. HIV 감염 환자에서는 CD4 림프구의 숫자가 감소하면서 CD8 림프구에 대한 비율도 낮아져서 그 결과로 기회 감염에 대한 감수성이 증가하게 된다.²⁰⁾ 본 연구에서는 HIV 감염과 관련된 이비인후과 질환의 발생과 예후에 질환군 별로 비교 분석한 결과 CD4 T 세포의 비율과 수, CD4/CD8의 비가 통계학적으로 의미 있는 차이를 보여 CD4 림프구의 수치가 가장 중요한 인자로 생각되었다.

결론적으로 본 연구에서는 HIV 감염으로 추적 관찰 중인 380명 환자 중 약 10%에서 이비인후과 질환으로 의뢰되었으며, 이 중 감염성 질환의 빈도가 높았다. CD4 림프구 수치가 환자의 면역 상태를 나타내는 가장 중요한 혈청학적 인자였다. 특히 낮은 CD4 림프구의 수치는 결핵성

임파선염, 구강 칸디다증, 비전정염 등과 같은 기회 감염과 연관성을 보였다.

HIV 감염 환자에서 이비인후과 질환은 환자 삶의 질과 예후에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로, 진단이나 치료를 조기에 적극적으로 해야 한다. 특히 CD4 림프구의 수치가 낮은 경우에 더욱 더 적극적인 치료와 주의 깊은 경과 관찰을 요한다.

중심 단어 : 인체면역결핍바이러스 감염 · 이비인후과 · CD4 림프구

이 논문은 2006년도 부산대학교 의학연구소 연구비 (2006-51)에 의하여 연구되었음.

REFERENCES

- 1) Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. *Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection*. Am J Rhinol 1999;13 (3):203-8.
- 2) Deb T, Singh NB, Devi HP, Sanasam JC. *Head and neck manifestations of HIV infection: A preliminary study*. J Indian Med Assoc 2003; 101 (2):93-5.
- 3) Park YS, Oh YH. *Life experiences of Korean men with HIV/AIDS*. Korean J Women Health Nurs 2005;11 (2):110-9.
- 4) Marcusen DC, Sooy CD. *Otolaryngologic and head and neck manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*. Laryngoscopy 1985;95 (4):401-5.
- 5) Haderding RJ, Tange RA, Danner SA, Eeftink Schattenkerk JK. *Otorhinolaryngological findings in AIDS patients: A study of 63 cases*. Arch Otorhinolaryngol 1987;244 (1):11-4.
- 6) Gurney TA, Lee KC, Murr AH. *Contemporary issues in rhinosinusitis and HIV infection*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2003;11 (1):45-8.
- 7) Birchall MA, Horner PD, Stafford ND. *Changing patterns of HIV infection in otolaryngology*. Clin Otolaryngol Allied Sci 1994;19 (6): 473-7.
- 8) Holmberg SD, Buchbinder SP, Conley LJ, Wong LC, Katz MH, Penley KA, et al. *The spectrum of medical conditions and symptoms before acquired immunodeficiency syndrome in homosexual and bisexual men infected with the human immunodeficiency virus*. Am J Epidemiol 1995;141 (5):395-404.
- 9) Jung AC, Pauw DS. *Diagnosing HIV-related disease: Using the CD4 count as a guide*. J Gen Intern Med 1998;13 (2):131-6.
- 10) Raboud JM, Haley L, Montaner JS, Murphy C, Januszewska M, Schechter MT. *Quantification of the variation due to laboratory and physiologic sources in CD4 lymphocyte counts of clinically stable HIV-infected individuals*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995;10 Suppl 2:S67-73.
- 11) Zurlo JJ, Feuerstein IM, Lebowics R, Lane HC. *Sinusitis in HIV-1 infection*. Am J Med 1992;93 (2):157-62.
- 12) Meyer RD, Gaultier CR, Yamashita JT, Babapour R, Pitchon HE, Wolfe PR. *Fungal sinusitis in patients with AIDS: Report of 4 cases and review of the literature*. Medicine (Baltimore) 1994;73 (2):69-78.
- 13) Tami TA. *The management of sinusitis in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV)*. Ear Nose Throat J 1995;74 (5):360-3.
- 14) Sabini P, Josephson GD, Reisacher WR, Pincus R. *The role of endoscopic sinus surgery in patients with acquired immune deficiency syndrome*. Am J Otolaryngol 1998;19 (6):351-6.

- 15) Kim HK, Kim HS, Chung SM, Cho MS. A case of AIDS related Non-Hodgkin's lymphoma. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005; 48 (8):1067-70.
- 16) 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomn Rep* 1992;41 (RR-17):1-19.
- 17) Barr CE. Oral diseases in HIV-1 infection. *Dysphagia* 1992;7 (3): 126-37.
- 18) Chaisson RE, Schecter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987;136 (3):570-4.
- 19) Baroni CD, Uccini S. The lymphadenopathy of HIV infection. *Am J Clin Pathol* 1993;99 (4):397-401.
- 20) Hersh EM, Mansell PW, Reuben JM, Rios A, Newell GR. Immunological characterizations of patients with acquired immune deficiency syndrome, acquired immune deficiency syndrome-related symptom complex, and a related life-style. *Cancer Res* 1984;44 (12 pt 1):5894-901.