

사람면역결핍바이러스 연관 호산구증가 모낭염

이지나¹, 김재왕²

¹제주대학교 의학전문대학원, ²제주대학교 의학전문대학원 피부과학교실

(Received September 30, 2013; Revised October 7, 2013; Accepted October 14, 2013)

Abstract

Human Immunodeficiency Virus-associated Eosinophilic Folliculitis

Ji-Na Lee¹, Jae-Wang Kim²

Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Eosinophilic pustular folliculitis (EPF) is a rare non-infectious chronic folliculosis of unknown cause with recurrent crops of pruritic, folliculocentric, sterile papulopustules on the seborrheic zones and a prominent eosinophilic infiltrate. EPF can be classified into three variants: classic type (Ofuji's disease), human immunodeficiency virus-associated type (HIV-associated eosinophilic folliculitis, HAEF), and infantile type. HAEF represents the different clinical features compared with classic type. We herein report one case of HAEF occurring in a 38-year-old man who had a myriad of extremely itchy follicular papulopustules, nodules, wheal-like non-follicular papules, excoriation and crusts on his face, neck, torso and proximal limbs. The skin biopsy taken from a papular lesion on the chest revealed HAEF. (J Med Life Sci 2013;10(2):101-105)

Key Words : Eosinophilic pustular folliculitis, Human immunodeficiency virus

서론

호산구증가 고름물집 모낭염(eosinophilic pustular folliculitis, EPF)은 젊은 남성에서 가려움증을 동반한 모낭성 구진 및 고름물집이 얼굴, 몸통 상부, 뒷팔에 환상(circinate) 혹은 사행성(serpiginous)으로 나타나는 비감염성 만성 질환으로서 병리학적으로는 털집(hair follicle) 및 털집 주변부의 호산구 침윤을 특징으로 한다. 일반적으로 EPF를 고전형(classic type, idiopathic type, Ofuji's disease), HIV 연관형(HIV-associated eosinophilic folliculitis, HAEF), 유아형(infantile type)의 세가지로 대별하는데^{1,2} 이 중 HIV 연관형 즉 HAEF는 비모낭성 구진, 팽진, 판, 결절과 같이 다양한 양상으로 나타나면서 고전형과 비교하여 여러 가지 임상적 차이점을 나타낸다(Table 1)³⁻⁶. EPF는 일반인구에 비해 HIV 감염자, 백혈병 환자 등에서 자주 발생하며, 특히 Kaposi 육종과 더불어 HIV 감염 후기의 표지자로 널리 알려져 왔다⁷. 국내 문헌상에는 건강한 면역적격자가 아닌 HIV 감염자에서 발생한 HAEF는 총 4례가 보고된 바 있다⁸⁻¹¹. 저자들은 HIV 감염으로 추적관찰 중이던 38세 남성에서 발생한 HAEF를 경험

하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

38세 남자가 약 2개월 전부터 지속되는 얼굴, 목, 가슴, 등, 윗팔, 엉덩이, 넓적다리 등의 가려운 피부병변을 주소로 내원하였다. 환자는 4개월 전부터 내과에서 *Pneumocystis carinii* 폐렴 치료 중 HIV 감염으로 진단받고 atazanavir/ritonavir, tenofovir/emtricitabine 등의 항바이러스제로 HAART(highly active anti-retroviral therapy)를 받으며 추적관찰 중이었다. 내원 5주 전부터 피부병변에 대해 개인의원에서 경구 항히스타민제 및 국소 스테로이드 등을 처방 받아 투약해왔으나 효과가 없었으며, 최근 1주 동안은 일상생활을 하지 못할 정도로 전신의 가려움증이 심해졌다고 한다. 피부소견 상 얼굴, 목, 어깨, 가슴, 등, 윗팔 바깥면, 엉덩이, 넓적다리 등 전신에 걸쳐 무수히 많은 작은 크기의 홍반성 모낭성 구진 및 고름물집, 결절, 팽진모양(wheal-like) 비모낭성 구진, 붉은 상처(excoriation), 딱지 등이 관찰되었다(Fig. 1A, 1B, 1C). 환자는 해당 병변들이 때로 크게 부어 오르면서 팽진이나 두터운 판(plaque)을 형성한다고 진술하였다. 헛바닥 전반과 볼점막에는 다수의 혈거은 백색판이 관찰되어 KOH 도말검사를 시행한 결과, 무수히 많은 포자(spores)와 가성균사(pseudohyphae)가 관찰되어 구강칸디다증(oral candidiasis)에 합당하였다. 손가락 사이, 손목, 엉덩이, 성기 등

Correspondence to : Jae-Wang Kim
Department of dermatology, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail: rulid@jejunu.ac.kr

Table 1. Clinical differences between three subtypes of eosinophilic pustular folliculitis (EPF)

	Classic type EPF (Ofuji's disease)	HIV-associated eosinophilic folliculitis (HAEF)	Infantile EPF
Predilectional sites	Face, upper trunk, upper limbs	Whole body	Scalp, face
Serpiginous arrangement	++	-	-
Pruritus	+ (<50%)	++	+
Primary skin lesions	Follicular papules to pustules	Follicular papules, pustules, non-follicular papules, nodules, plaques, wheals, excoriations	Follicular papules to pustules, erythema multiform-like lesions, urticarial papules
Palmoplantar invasion	+ (<20%)	-	-
Laboratory findings	Leukocytosis (34%), Eosinophilia (50%)	Leukopenia, Eosinophilia, CD4 <200/ μ L	Eosinophilia (70%)
Increased Total IgE	+ (50%)	+	+ (IgG ↓ IgA ↓)
Response to ultraviolet therapy	+/-	++	-
Clinical prognosis	Chronic relapsing course	Recalcitrant course	Self-resolution within 3 years
Histologic findings	Eosinophilic infiltration within/around hair follicles (infundibulum), Spongiosis of outer root sheath, Manifest follicular eosinophilic pustules, Palmoplantar subcorneal/intraepidermal microabscess/spongiosis	Eosinophilic infiltration within/around hair follicles (isthmus & sebaceous duct), Spongiosis of outer root sheath, Patchy sebaceous lysis, CD8+ lymphocyte ↓	Interfollicular & perifollicular dense dermal infiltrates with eosinophils, Flame figures, Less follicular spongiosis, Less follicular degeneration

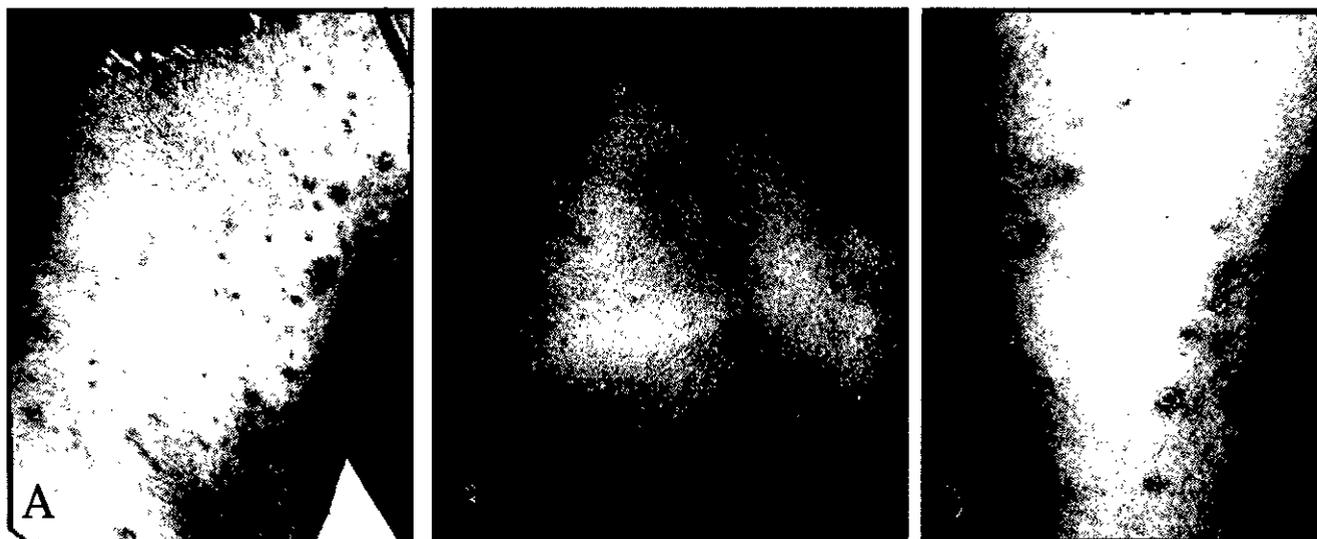


Figure 1. (A) Scattered multiple erythematous folliculocentric papulopustules, nodules, wheal-like non-follicular papules, excoriation and crusts on neck region., (B) Follicularly oriented minute papulopustules on chest region., (C) Discrete excoriated crusted papules on right upper arm.

에서 음(scabies)을 시사하는 굴(burrow)은 관찰되지 않았다. 내원시 시행한 혈구검사 상 백혈구 3,400/mm³, 호중구 50%, 단핵구 18%, 호산구 15%, 림프구 14%, 호염구 3%. 혈소판 114,000/mm³, 혈색소 10.2 g/dl를 나타냈다. 항HIV항체는 양성 이었고, HIV-mRNA는 73,000 copies/ml였으며, CD4 림프구수는 150/mm³으로 감소되어 있었다. CRP 3.2 mg/dl, ESR 47 mm/hr로 상승된 소견을 보였고, 총 IgE는 440IU로 증가되었다. 얼굴 및 팔의 모낭성 병변에서 시행한 세균 배양검사 및 진균 배양검사는 모두 음성이었다. 가슴의 구진에서 시행한 피부병리 조직검사 상 털집 협부(isthmus), 털집 주변부, 피지샘관(sebaceous duct) 입구에 걸쳐 주로 호산구로 구성된 조밀한 염증성 침윤이 관찰되었으며(Fig. 2A), 털집을 에워싸는 겉뿌리싸개(outer root sheath)의 헤면화(spongiosis)와 호산구 침윤이 관

찰되었다(Fig. 2B). 피부조직검사 당시 동 검체에서 시행한 Gram 염색, AFB 염색 및 PAS 염색에서는 세균, 결핵균, 진균 등을 의심할만한 균체가 발견되지 않았다. 이상의 검사결과로 HIV 감염환자에서 발생한 HIV 연관 호산구증가 모낭염으로 확진하고 경구 doxycycline(200 mg/day), naproxen(500 mg/day), cetirizine(10 mg/day), hydroxyzine(40 mg/day) 등을 투여하면서 주 2회씩 협파장 UVB 자외선요법(narrow band UVB phototherapy)을 시행하였다. 치료 시행 4주 후 가려움증은 초발 시점보다 현격히 완화되고, 피부병변의 50~60%가 소멸되었다. 8주 후 피부병변의 대부분은 가벼운 과색소침착을 남기고 호전되었다. 그러나 치료 중단 후 급속히 재발되는 경과를 보여 치료 6개월째인 현재까지 유지요법 차원에서 경구 doxycycline과 함께 협파장 UVB 자외선요법을 정기적으로 시행 받고 있다.

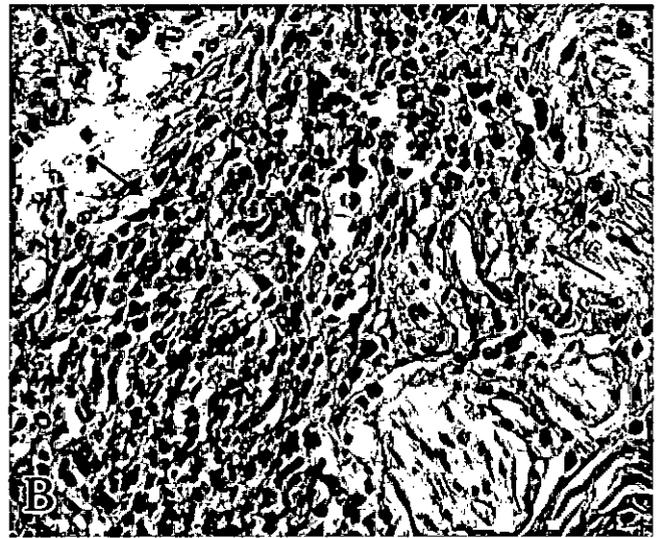


Figure 2. (A) Heavy eosinophilic infiltrations(arrow) accentuated within isthmus of hair follicles, perifollicular area and sebaceous duct openings of sebaceous glands(H & E, X100). (B) Cohesive eosinophilic infiltration and spongiosis(arrow) in the outer root sheath of hair follicles(H & E, X200).

고 찰

1965년 Ofuji가 모낭성 고름물집을 수반한 일본인 환자에서 'follicular variant of subcorneal pustular dermatosis'라고 최초로 명명한 후 1970년 다시 Ofuji가 호산구증가 고름물집 모낭염(eosinophilic pustular folliculitis, EPF)로 병명을 바꾼 이후 현재까지 사용되고 있다. 임상적으로 전형적인 고전형 EPF는 20~30대 남성에서 호발하는데 만성적으로 가려운 무균성 모낭성 구진 및 고름물집이 주로 얼굴, 몸통 윗쪽, 몸쪽 윗팔의 바깥면 등 피지샘이 발달된 부위에 군집하여 발생하며, 병변의 중심부는 호전되면서 주변부로 확장되고, 구진이나 고름물집이 융합하여 2~5 cm 크기의 환상 혹은 사행성 판을 형성한다². 병변들은 수개월 혹은 수년에 걸쳐 과색소침착을 남기며 호전되지만 쉽게 재발되어 만성적인 경과를 보인다². 혈액검사 소견 상 전체

환자의 34%가 백혈구증가됨, 35~50%가 총 IgE 상승 및 말초혈액 호산구증가를 나타내며, 특히 호산구증가는 임상적 중증도를 반영하므로 피부병변의 호전과 함께 호산구는 감소하는 것으로 보고되었다².

EPF의 발병 원인은 아직 불명확하다. *Pityrosporum ovale*, 피부사상균(dermatophytes) 등 진균, *Demodex folliculorum*, *Dermatophagoides pteronyssinus* 등의 진드기, *Proteus*, 녹농균, 혐기균인 *Leptotrichia buccalis* 등에 대한 제2형 T-조력세포 과민반응이 의심된다. 또한 병변에 침윤된 호산구 및 비만세포가 신경세포 기원 nitric oxide 합성효소를 발현하고, 호산구에서 분비한 major basic protein(MBP)이 조직손상을 초래하므로 이들 세포가 발병에 관여하는 것으로 추정된다. 표피 지질에서 기원한 호산구화해물질인자가 Leukocyte Factor Antigen-1(LFA-1) 양성 호산구 및 림프구를 털집으로 유도하고, 털집 상피세포

가 Intercellular Adhesion Molecule-1(ICAM-1)을, 털집 주변 혈관 내피세포가 Vascular Cell Adhesion Molecule-1(VCAM-1) 및 Endothelial Cell Adhesion Molecule-1(ELAM-1)을 과도하게 발현하여 염증세포의 침윤을 유도한다는 견해도 있다¹². 그 외에 피지샘의 과도한 활성화, 표피 바닥세포 및 겔뿌리싸개의 상피세포 세포질 항원에 대한 IgG 및 IgM 등 순환 자가항체, desmoglein에 대한 천포창모양(pemphigus-like) 자가항체, allopurinol, silicone 등이 발병에 관여한다는 주장도 있다.

조직학적으로 EPF는 초기 단계에서 표피 각질형성세포의 변성으로 표피 해면화와 표피내 물집이 형성되고, 표피내 호산구 침윤으로 각질층 아래에 고름물집을 형성한다². 호산구, 림프구, 조직구 등에 의한 염증성 침윤은 털집 깔때기(infundibulum) 및 겔뿌리싸개를 따라 파급되어 털집 상피세포의 해면화와 분해를 유발하고, 털집안에 고름물집을 형성하며, 더 진행되면 이 같은 염증성 침윤은 호산구증가 미세고름집(eosinophilic microabscess) 형태로 피지샘과 진피 상부까지 확산된다².

1991년 Moritz 등³은 EPF의 임상적 아형을 고전형, HIV 연관형, 유아형의 세가지로 구분한 바 있으며 현재까지도 많은 문헌에서 이 같은 분류 방식을 적용하고 있다. Rosenthal 등⁶은 HIV 연관형 EPF를 HIV 연관 호산구증가 모낭염(HIV-associated eosinophilic folliculitis, HAEF)으로 명명하고 이들 아형의 임상적 특징을 강조한 바 있다(Table 1). 첫째, 피부병변은 고전형과는 달리 모낭성 구진 및 고름물집 이외에 보다 작은 크기의 비모낭성 구진, 팽진, 결절, 판 등 다양한 형태로 나타나면서 고전형 처럼 크게 융합되면서 환상 및 사행성 배열을 이루지 않고, 둘째, 발병 부위도 얼굴, 몸통 윗쪽, 윗팔 이외에 몸통 전반, 엉덩이, 다리 등 전신에 다발하되 손발바닥은 침범하지 않으며, 셋째, 가려움증이 고전형보다 더 심하면서 각종 치료제에 불응하는 난치성 경과를 보인다고 했다^{2,6}. 또한 조직소견에서도 HAEF에서는 털집 및 털집 주변부의 호산구 침윤과 해면화는 기본적으로 관찰되지만 염증성 침윤이 털집 협부와 피지샘관이 접한 부위에 집중되며, 털집의 호산구증가 고름물집(follicular eosinophilic pustules)이 고전형에 비해 불명확하고, 반모양(patchy) 피지샘 융해, CD8 양성 림프구 침윤 등이 관찰되는 특징이 있다^{2,6,8-11}. Major 등⁷은 전술한 특징들과 함께 피부병변에서 시행한 세균 및 진균 배양검사가 음성이고, 항HIV 항체가 양성되면서, 말초 호산구증가, 총 IgE 증가, 백혈구감소, CD4 림프구수 200/mm³ 이하의 소견을 보이면 HAEF로 진단할 수 있다고 기술하였다. 본 환자에서는 모낭성 구진 및 고름물집 이외에 팽진모양 비모낭성 구진, 결절 등이 얼굴 이외에 목, 몸통 전반, 엉덩이, 넓적다리까지 광범위하게 확산되는 양상을 보였으며, 경구 항히스타민제에 전혀 반응하지 않는 격심한 가려움증을 나타냈다. 또한 조직검사에서 털집 협부 및 털집 주변부, 피지샘관 인접 부위에 주로 호산구로 구성된 염증성 침윤이 현저하였고, 털집 안에 호산구성 고름물집은 희박하였다. 피부병변에서 시행한 세균 및 진균 배양 검사 상 음성을 보이면서, 말초 호산구증가(15%), 총 IgE 증가(440IU), 백혈구감소(3,400/mm³), CD4 림프구수 감소(150/mm³) 등 HAEF에 상응한 임상소견을 나타냈다.

EPF의 치료로는 dapsone, clofazimine, minocycline, doxycycline, erythromycin, metronidazole, isotretinoin, acitretin, colchicine, naproxen, indomethacin, oxyphenbutazone, cetirizine, cyproheptadine, cromolyn sodium, itraconazole, 전신 스테로이드, cyclosporine, interferon- γ , interferon- α 2b, 국소 스테로이드, 국소 pimecrolimus, 국소 tacrolimus, 협파장 UVB 자외선요법 등을 시도한다^{1-3,12-14}. 전통적으로는 경구 dapsone이 1차 치료제이긴 하지만 드물게 호중구감소, 용혈빈혈, 약과민증후군 등 치명적 부작용이 발생하는데 모든 환자에서 효과를 나타내는 것이 아니므로¹ 현재까지도 EPF를 완치시키는 선택적 치료제는 없다. 최근 Yeon 등¹²은 16명의 EPF 환자에서 naproxen(500~1,000mg/day)을 평균 17주간 투여한 결과, 50%는 완전쾌유, 19%는 부분쾌유를 보였다고 보고하였다. Naproxen은 indomethacin, oxyphenbutazone 등 기존의 비스테로이드계 항염제처럼 arachidonic acid의 cyclooxygenase 경로를 차단하는 항염작용에 의해 효과를 나타내는 것으로 추정되나¹² 위장출혈 등 소화기계 부작용을 흔히 유발하며, 타 병용약제와의 빈번한 약물상호작용이 보고되었으므로 HIV 감염환자에서의 장기 투여에 따른 안전성과 유효성에 대해서는 후후 더 많은 치험 사례들을 통해 평가해야 할 것이다. HAEF는 고전형이나 유아형 EPF에 비해 각종 전신 및 국소 치료제에 불응하며 난치성 경과를 보이는 것으로 알려져 있으며, 일부 환자에서는 항HIV 치료제로 호전을 보였다는 보고도 있다^{13,14}. 최근 HAEF에서는 협파장 UVB 자외선요법이 안전하면서 효과적이라는 보고가 많은데 자외선이 표피 및 진피 Langerhans 세포의 항원인식 및 전달기능을 억제하는 것이 치료 기전일 것으로 추정하고 있다^{1,13}. 본 환자에서는 cetirizine, naproxen, doxycycline 등을 병용 투여하면서 협파장 UVB 자외선요법을 주 2회씩 정기적으로 시행하여 치료 8주 후에는 피부병변이 거의 호전되는 경과를 보였다. 그런데 이 환자에서의 증상 호전이 doxycycline, naproxen, cetirizine 등 여러 약제의 상승작용에 기인한 결과인지, 협파장 UVB 자외선요법 단독의 치료효과인지, 자외선요법과 경구약제의 병합에 의한 것인지는 확인하기 어렵다. 따라서 본 환자의 경우 추후 1년 이상의 경과를 보면서 경구약은 감량 혹은 중단한 채 자외선요법만을 시행하면서 재발 여부를 평가해야 각 치료방법의 유효성을 확인할 수 있을 것이다.

HAEF는 CD4 림프구수 200/mm³ 이하의 HIV 감염 후기에서 발견되는 피부소견이므로⁷ HIV 감염환자에서는 각종 기회감염이나 기회종양을 동반하며 진행된 상태에서 우연히 발견될 수 있다. 따라서 첫째, HIV 감염환자에서 HAEF가 존재한다는 것은 면역저하가 심화된 위중한 단계임을 시사하는 소견일 수 있다. 둘째, HAEF의 임상적 특징을 고려할 때 전신에 걸쳐 격심한 가려움증을 동반한 광범위한 EPF는 HIV 감염의 가능성을 시사하므로 일반인에서도 고전형과 상이한 EPF의 소견을 보일 경우 항 HIV 검사를 필수적으로 시행해야 할 것이다.

참고 문헌

- 1) Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:189-197.
- 2) Sufyan W, Tan KB, Wong ST, Lee YS. Eosinophilic pustular folliculitis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1598-1601.
- 3) Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. Eosinophilic pustular folliculitis: a 40 year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:285-289
- 4) Ofuji S, Ogino A, Horio T, Ohseko T, Uehara M. Eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol(Stockhl)* 1970;50:195-203.
- 5) Moritz DL, Elmets CA. Eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:903-907.
- 6) Rosenthal D, LeBoit PE, Klumpp L, Berger TG. Human immunodeficiency virus-associated eosinophilic folliculitis: a unique dermatosis associated with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1991;127:206-209.
- 7) Major MJ, Berger TG, Blauvelt A, Smith KJ, Turner ML, Cruz PO. HIV-related eosinophilic folliculitis: a panel discussion. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:219-223.
- 8) Kim DH, Kim IS, Park JH, Yoo KH, Park KY, Li KS, et al. HIV-associated eosinophilic folliculitis appearing in a patient with end-stage AIDS. *Korean J Dermatol* 2010;48:1034-1037.
- 9) Kwan YH, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH. A case of HIV-associated eosinophilic folliculitis. *Korean J Dermatol* 2005;43:1525-1528.
- 10) Lee JS, Kim HO, Kim CW, Park YM, Kang MW. A case of HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis. *Korean J Dermatol* 2003;41:798-800.
- 11) Lee JR, Lee SJ, Choi GS, Kim YK. A case of eosinophilic pustular folliculitis in a patient with AIDS. *Korean J Dermatol* 2002;40:415-418.
- 12) Yeon JH, Youn SW, Kim KH, Cho KH. Clinical effects of oral naproxen for the treatment of eosinophilic pustular folliculitis. *Korean J Dermatol* 2008;46:1609-1614.
- 13) Kuwano Y, Watanabe R, Fujimoto M, Komine M, Asahina A, Tsukada N, et al. Treatment of HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis with narrow-band UVB. *Int J Dermatol* 2006;45:1265-1267.
- 14) Sugita K, Kabashima K, Koga C, Tokura Y. Eosinophilic pustular folliculitis successfully treated with sequential therapy of interferon- γ and ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:709-710.