사람유두종바이러스 백신접종 후 발생한 소섬유신경병과 기립빈맥증후군

이채원 임영민 고명아 김현진 김광국

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과

Small Fiber Neuropathy and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome after Human Papillomavirus Vaccination

Chaewon Lee, MD, Young-Min Lim, MD, Myung-A Ko, MD, Hyunjin Kim, MD, Kwang-Kuk Kim, MD

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

We describe a 44-year-old woman with paresthesia, fatigue, and palpitation, 10 days after human papillomavirus (HPV) vaccination. The quantitative sensory test showed abnormal detection threshold in her foot. Tilt test result indicated postural orthostatic tachycardia syndrome. Symptoms were improved after immunomodulating therapy, pain control drug, and oral beta blocker medication. This is first case report for small fiber neuropathy and autonomic dysfunction after HPV vaccination in Korea.

J Korean Neurol Assoc 36(4):318-321, 2018

Key Words: Papillomavirus vaccines, Small fiber neuropathy, Postural orthostatic tachycardia syndrome

사람유두종바이러스(human papillomavirus, HPV) 16, 18형 감염은 인간의 자궁경부암 발생과 밀접하게 연관되어 있다. 국내에서는 식품의약품안전처 승인 후 2007년부터 HPV 백신이 접종되기 시작하였다. HPV 백신이 자궁경부암 발생을 유의하게 감소시키는 효과는 입증되었으나,¹ 백신접종에 따른 부작용도 보고되고 있다. 부작용의 빈도는 1,000명 당 1명 정도로 다른 백신에 비하여 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있으며, 보고된 부작용으로는 복합부위통증증후군(complex regional pain syndrome), 기립빈맥증후군(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS), 소섬유신경병(small fiber neuropathy) 그리고 섬유근통(fibromyalgia)이 있다.^{2,3} 이러한 증상들은 백신접종과의 시기적 연관성이 있어 백신접종의 부작용으로 추정되고 있으나, 직접적인 기전은 확실하게 규명되지 않은 상태이다.

현재까지 HPV 백신접종에 따른 부작용을 다룬 증례보고는 국내에서 찾을 수 없었다. 본 저자들은 HPV 백신접종 이후 발생한 소섬유신경병 및 POTS를 경험하였기에 상세한 임상양상을 기술하고, 현재까지의 문헌보고를 요약하여 보고하고자 한다.

증례

44세 여자가 2달 반 전부터 발생한 두근거림과 전신의 이상 감각으로 신경과 외래로 왔다. 3달 전 건강검진에서 시행한 자궁경부 세포검사서 상피내종양 의심 소견으로 산부인과 진료를 보았으며, HPV 백신(gardasil, 가다실) 투약을 권유받았다. 2달 반 전 백신 1차 접종을 하였고, 접종 10일 후 기립 시 심해지는 두근거림과 전신에 기운이 없어 쓰러질 것 같은 느낌이 발생하였다. 이로부터 일주일 뒤 몸통과 사지에 이전에는 없던 잠을 잘 수 없을 정도의 타는 듯한 이상 감각이 발생하였다. 이에 대하여 타병원에서 기본적인 피검사를 시행하였으나 이상 소견이 없어 불안에 의한 증상으로 보고 안정제만 복용하였다. 그러나 이상 감각 및 기립 시 악화되는 가슴 두근거림, 무력감이 악화되는 경과를 보여 일상생활에 불편함을 호소하기 시작하였고, 옷에 살짝

Received March 15, 2018 Revised June 18, 2018

Accepted June 18, 2018

Address for correspondence: Kwang-Kuk Kim, MD

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3444 Fax: +82-2-474-4691

E-mail: kkkim@amc.seoul.kr

닿기만 해도 타는 듯한 이상 감각이 지속되었다. 일상생활이 힘들 정도로 증상이 악화되자 백신접종과 연관된 길랭-바레증후군 가능성을 고려하여 개인의원에서 정맥 면역글로불린을 1 g씩 총 3일간 주사를 맞았다. 처음 투약시 몸통의 이상 감각은 호전 경과를 보였으나, 양 팔다리의 이상 감각은 전혀 호전이 없었으며, 두 번째 투약 이후에는 오히려 양 팔다리의 이상 감각 및 전신의 무력감이 악화되었다. 증상이 가장 심한 곳은 양 발이었으며 특별한 자극이 없이 가만히 있어도 불이 난 듯한 느낌으로 걷지 못할 정도였고, 그 외에도 팔과 가슴 부위로도 타는듯한 통증이 지속되었다. 본원 신경과 외래 진료 당시에는 이상 감각이 진행하여 두피까지 타는 듯한 이상 감각을 호소하였으며 양 발의 타는 듯한 이상 감각을 가장 심하게 호소하는 상태였다. 이에 추가적 검사를 위하여 본원에 입원하였다. 입원 당시 신경학적 진찰에서는 뇌신경 및 운동과 감각신경을 포함하여 소뇌 기능검사에서

이상 소견을 보이지 않았으며, 상위운동신경세포의 이상을 시사할 만한 이상 소견은 관찰되지 않았다. 항강글리오시드 항체(anti-ganglioside Ab)검사는 두 차례 모두 음성으로 확인되었으며, 비타민 B12, 엽산검사에서 비타민 결핍은 관찰되지 않았고, 혈청과 소변에서 시행한 전기영동검사에서는 파라단백혈증은 관찰되지 않았다. 이외에 다른 자가면역항체(류마티스인자, 항핵항체, 항중성구세포질항체, 항이중가닥DNA항체) 모두 음성으로 확인되었다. 엡스타인-바바이러스(Epstein-Barr virus, EBV) 및 대상포진바이러스(Varicella zoster virus, VZV) immunoglobulin G 항체는 경미한 양성, immunoglobulin M 및 거대세포바이러스(Cytomegalovirus, CMV) 항체는 음성으로 확인되었다. 일주일 전 타 병원에서 시행한 신경전도 및 근전도검사 결과는 정상이었으며, 본원에서 재검사한 신경전도검사 결과 역시 정상이었다. 환자의 정량감각기능검사(quantitative sensory test)는 손, 발의 냉각온도감각역치검사(cold detection threshold)를 통하여 분석하였고, computer assisted sensory examination IV 정상수치를 기준으로 2 정규 편차 이상을 비정상적으로 기준하였을 때 발에서 이상 소견이 관찰되었다(Table). 정량감각기능검사(quantitative sudomotor axon reflex test) 결과는 정상으로 확인되었다. 심혈관계반사 기능을 확인하기 위하여 시행한 발살바수기(Valsalva maneuver)에서 심박수 변화는 정상이었으나, 머리 기울임-경두개도플러 검사에서 기립 시 10분 내에 맥박수가 95회/분에서 131회/분까지 상승하였다. 당시 혈압은 122/72 mmHg에서 127/92 mmHg로 안정적이었으며, 경두개혈류 역시 65 cm/s에서 64 cm/s로 감소가 관찰되지 않아 POTS가 있다고 판단하였다(Fig.).

VZV, CMV, EBV의 감염 흔적이 없고 항강글리오시드항체도 발견되지 않았으며, HPV 백신접종 10일 후에 전신 이상 감각 및 기립 시 악화되는 가슴 두근거림, 무력감이 생긴 것에 대하여 HPV 백신접종과 연관된 소섬유신경병 및 자율신경계 이상으로 진단하였다. 이를 치료하기 위하여 스테로이드(methylsol) 250 mg을 3일 동안 정맥 주사하여 면역조절 치료(immunomodulating therapy)를 시행하였으며 이후 소론도정(prednisolone) 50 mg에서 5일마다 10 mg씩 감량하여 중단하였다. 통증에 대하여는 선택적세로토닌 재흡수억제제(dumirox)와 세로토닌-노르아드레날린재흡수억제제(duloxetine)를 추가하였고, POTS에 대하여 베타차단제를 추가로 사용하였다. 퇴원 1개월 후 임상적으로 이상 감각과 전신 무력감 및 두근거림은 호전되었으며 약물 감량에도 증상 악화없이 유지되었다.

Table. Thermal cutaneous thresholds and sweat production

Site	Value
Cold detection threshold, JND (normal deviation)	
Hand	4.9 (-0.36)
Foot	10.1 (2.05)
Sweat production, $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ (normal value)	
Forearm	0.52 (0.008-1.09)
Proximal leg	0.403 (0.14-1.25)
Distal leg	0.256 (0.15-0.9)
Foot	0.073 (0.05-0.84)

JND; just noticeable difference.

Figure. Transcranial Doppler (TCD)/syncope test.

고찰

본 증례의 환자는 HPV 백신접종 10일 후 전신의 이상 감각, 무력감 및 두근거림이 발생한 증례이다. 환자의 증상이 백신접종 이후 발생한 증상이며 다른 원인이 될만한 검사 결과가 나오지 않았음을 고려할 때 백신접종으로 인한 부작용의 가능성이 높다고 생각할 수 있었다. 환자의 전신 이상 감각은 소섬유신경병으로 인한 증상 가능성이 높겠으며, 실제 신경학적 진찰에서는 운동 위약이 관찰되지 않았으나, 환자가 증상 초기부터 지속적으로 호소하던 전신 무력감은 POTS의 증상으로 생각해 볼 수 있겠다.

다른 자가면역항체 및 항강글리오시드항체가 음성으로 확인되어 백신접종의 부작용 가능성을 시사하기는 하였으나, 환자가 타 병원에서 정맥 면역글로불린 주사 후 방문한 점을 감안할 때 입원 후 검사한 여러 항체 결과가 위음성일 가능성에 대하여 고려가 필요하다. 현재까지 정맥 면역글로불린의 자가면역질환에서 작용기전은 명확하게 알려져 있지 않았으나, 최근의 연구들에 따르면 정맥 면역글로불린은 1) 간접적으로 보체의 작용을 억제하거나, 2) 직접적으로 자가면역항체를 경쟁적 억제하는 작용을 한다고 알려져 있다.⁴ 정맥 면역글로불린이 자가면역항체의 역가에 직접적인 영향을 주는지에 대한 연구는 충분히 되어있지 않으나, 작용기전을 고려해 볼 때 항체가 검출되지 않았다는 점이 약제 투약에 의한 결과이었을 가능성은 낮을 것으로 보인다.

소섬유신경병은 원위부의 통증과 연관된 감각신경이나 교감신경을 침범하여 신경통증, 이상 감각 및 자율신경계 이상 증상을 흔하게 보인다고 알려져 있으며, 원인으로는 당뇨병, 바이러스감염, 자가면역질환 및 드물지만 백신접종 등에 의하여 발생한다고 밝혀져 있다. 백신 중에서는 HPV 백신접종 후 소섬유신경병이 발생하는 빈도가 높다고 보고되었으며, 이러한 발생률은 비슷한 연령대에서 투여되는 다른 백신들에 비하여 10배 가량 더 흔한 것으로 알려져 있다.⁵ 대부분의 백신접종에 의한 부작용은 백신접종으로부터 평균 2주 후 발생하는 것으로 보고되었으며, 가장 빠른 경우 24시간 이내에도 발생한 보고가 있었다.² 백신접종과 같이 면역 반응과 연관되어 발생한 소섬유신경병에 대하여는 면역조절 치료가 증상 호전에 효과적이라고 보고된다.⁶ 본 증례의 경우에도 백신접종 10일 후 발생한 증상으로 면역조절 치료 후 증상 호전을 보였다는 점에서 면역 반응과 연관된 소섬유신경병으로 생각할 수 있겠다. 대부분 소섬유신경병 환자의 신경학적 진찰은 정상으로 보이는 경우가 많으며, 신경전도나 근전도검사 역시 정상으로 확인되는 경우가 많다. 따라서 소섬유신경병은 특수한 신경기능검사나 피부조직검사를 통하여 소섬유신경의 기능장애와 표피내신경섬유

(intraepidermal nerve fiber, IENF) 밀도 감소를 확인함으로써 진단될 수 있다.⁷ 본 증례에서 환자는 전신의 이상 감각을 호소하였으나 정량감각기능검사에서 발에서만 이상 소견이 관찰되었다. 이는 검사 당시 환자가 발에서 더 심한 증상을 호소하고 있었고, 이는 소섬유신경병의 특성 상 길이의존적으로 원위부의 신경을 더 잘 침범한다는 점으로 설명할 수 있다. 또한 정량감각기능검사에서 이상이 보이지 않았더라도, 증상 부위의 IENF 밀도 감소가 관찰될 수 있으므로, 증상 부위의 정량감각기능검사에서 이상 소견이 관찰되지 않았다는 점으로 소섬유신경병을 배제할 수 없다. 종합하여 볼 때, 본 증례는 피부조직검사를 통한 IENF 밀도를 확인하지 못하여 평가에 제한적이나, 임상증상 및 정량감각기능검사의 이상소견으로 소섬유신경병으로 진단하였다.

본 환자는 소섬유신경병 외에도 POTS도 함께 나타난 증례로, 한 연구에서는 HPV 백신 이후 발생한 총 6명의 POTS 환자 중 3명에서 다른 부위에서도 소섬유신경병이 함께 나타난 것으로 보고하였다.⁸ 소섬유신경병의 증상이 없는 POTS 환자의 피부조직검사를 시행하였을 때, 45%의 환자에서 IENF 밀도가 정상 이하인 것을 발견하였으며, 이 환자들의 심근스캔검사에서 심근의 활성도가 감소되어있는 것이 확인되어 백신접종 후 발생한 POTS는 신경절 후교감신경장애(postganglionic sympathetic neuropathy)로 발생한 것으로 생각되고 있다.⁹

백신접종 후 발생하는 이러한 부작용의 병태생리학 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, 여러 가설들이 제시되고 있다. 이들 중 백신 용매에 대한 세포매개 과민성에 의하여 유발된 자가면역 상태 혹은 공격성이 적은 백신 내 바이러스의 지속적인 신경 감염에 의하여 등뿌리신경절(dorsal root ganglia) 및 교감신경절이 손상되어 발생한다는 가설이 대표적이다.⁷ 최근 HPV 백신접종 후 부작용이 나타난 환자에게 시행한 연구에서 접종한 백신의 용매 성분인 알루미늄 등 메탈에 대한 과민성 여부를 관찰하였으나 용매에 대하여 과민성을 보인 환자가 아무도 없어 알루미늄 용매에 의한 세포매개 과민성보다는 공격성이 적은 바이러스에 의한 지속 감염 때문일 가능성이 지지를 받고 있다.¹⁰

본 환자의 증례를 통하여 백신접종 이후 통증이나 어지럼증 등의 이상 증상을 호소하는 환자가 있다면, 소섬유신경병이나 자율신경계 이상 등의 부작용 발생 가능성에 대하여 주의 깊은 관찰이 필요하겠으며, 특히 HPV 백신접종 후 자율신경기능장애나 소섬유신경병을 시사하는 증상을 호소할 경우, 세심한 진찰과 면담이 필요하다는 것을 알 수 있었다. 또한, 백신접종으로 인한 증상으로 생각되는 경우 초기에 면역조절 치료를 시행하는 것이 환자의 증상 완화에 도움이 될 수 있으므로 적극적인 치료를 고려해 볼 수 있겠다.

REFERENCES

1. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-1943.
2. Martinez-Lavin M, Martinez-Martinez LA, Reyes-Loyola P. HPV vaccination syndrome. a questionnaire-based study. *Clin Rheumatol* 2015; 34:1981-1983.
3. Brinith L, Theibel AC, Pors K, Mehlsen J. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J* 2015;62:A5064.
4. Berger M, McCallus DE, Lin CS. Rapid and reversible responses to IVIG in autoimmune neuromuscular diseases suggest mechanisms of action involving competition with functionally important autoantibodies. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:275-296.
5. Rodriguez-Galan MA, Perez-Vilar S, Diez-Domingo J, Tuells J, Gomar-Fayos J, Morales-Olivas F, et al. Adverse reactions to human papillomavirus vaccine in the Valencian community (2007-2011). *An Pediatr (Barc)* 2014;81:303-309.
6. Oaklander AL. Immunotherapy prospects for painful small-fiber sensory neuropathies and ganglionopathies. *Neurotherapeutics* 2016;13: 108-117.
7. Martinez-Lavin M. Hypothesis: human papillomavirus vaccination syndrome--small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1165-1169.
8. Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol* 2014;21:135-139.
9. Kinoshita T, Abe RT, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeda S. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Intern Med* 2014;53:2185-2200.
10. Poddighe D, Vadala M, Laurino C, Palmieri B. Somatoform and neurocognitive syndromes after HPV immunization are not associated to cell-mediated hypersensitivity to aluminum. *Toxicol In Vitro* 2017; 43:58-61.