

병변내 시도포비어 주입술에 효과를 보인 재발성 눈물낭 기원 편평상피유두종 1예

A Case of Intralesional Cidofovir Injection for Recurrent Lacrimal Sac Squamous Papilloma

이연호 · 손준혁

Yeon Ho Lee, MD, Jun Hyuk Son, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To report a case of treating a patient with intralesional cidofovir injection who had frequently recurring lacrimal sac squamous papilloma after several excision surgeries.

Case summary: A 59-year-old man who had mass excision surgery at a different clinic nine months previously, visited our clinic to treat a recurring erythematous protruding mass near his left medial canthus that developed two months prior. Orbit CT showed a 15 x 25 mm-sized large mass located on the lacrimal sac adherent to medial orbital wall. An excision biopsy was performed and the histopathologic examination showed typical findings of squamous papilloma. Because the tumor recurred six months after the second surgery, we decided to perform adjuvant therapy using the antiviral agent cidofovir. The patient was treated with a 5 mg/mL intralesional cidofovir injection every three weeks. A transient recurrence presented on the upper lid at the third intralesional cidofovir injection site two months after the surgery, but the recurrent lesion improved after repeated injections. During the 12 months of follow-up, there were no complications and no evidence of recurrence.

Conclusions: Intralesional cidofovir injections can be a safe and effective treatment for the management of recurrent squamous papilloma of the orbit, especially after total excision.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(8):1218-1223

Key Words: Antiviral agent, Cidofovir, Intralesional injection, Squamous papilloma

눈물낭에서 발견되는 종양은 매우 드물게 보고되고 있지만, 그중 편평상피유두종이 가장 흔하다.^{1,2} 유두종의 원인에 있어서는 아직 많은 논란이 있지만 대부분 인유두종바

이러스(HPV)의 감염이 원인이라고 알려졌다.³

편평상피유두종의 치료로 단순 절제술, 냉동치료술 등 다양한 방법들이 시도되어 왔지만 간혹 잦은 재발로 인해 치료가 어려운 경우도 있다.⁴ 이러한 문제점을 보완하기 위하여 최근에는 인터페론, 항바이러스제 등의 다양한 치료 방법들의 단독 또는 병합 치료가 소개되고 있다. 여러 연구에서 다양한 치료방법들의 우수한 결과들이 보고되고 있지만 아직까지 안과영역에서 항바이러스제를 이용한 편평상피유두종 치료에 대한 국내보고는 없었다. 이에 술 후 잦은 재발을 보이는 눈물낭 기원 편평상피유두종 환자에서 병변내 시도포비어 주입술로 효과적인 치료결과를 보인 환자 1

■ Received: 2014. 3. 14. ■ Revised: 2014. 4. 1.

■ Accepted: 2014. 7. 7.

■ Address reprint requests to Jun Hyuk Son, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Medical Center, #170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea
Tel: 82-53-620-3444, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: sjh@med.yu.ac.kr

* This study was presented as an e-poster at the 111th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2014.

© 2014 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

예를 경험하였기에 그 결과와 치료과정을 보고하고자 한다.

증례보고

환자는 59세 남자로 좌측 안쪽눈구석의 종괴를 주소로 본원에 내원하였다. 내원 9개월 전 동일한 위치에 종괴가 생겨 타 병원에서 종괴 절제술을 시행 받았다. 당시 조직검사상 양성종양이란 결과를 들은 후 특별한 치료 없이 지내다

가 내원 2개월 전부터 다시 같은 위치에 종괴가 발생하여 점차 코쪽으로 증가하는 양상을 보여 본원에 내원하였다.

내원 시 양안 최대교정시력은 20/20, 안압은 정상이었으며, 세극등현미경검사상 특이소견은 없었다. 융기된 종괴 부위의 발적과 부종 소견이 관찰되었으며, 좌측 안쪽눈구석을 촉진하였을 때 압통은 없었고 안쪽 눈구석 인대 아래쪽으로 고정된 단단한 종괴가 만져졌다(Fig. 1A).

안와 전산화단층촬영(Computed tomography, CT)상에서

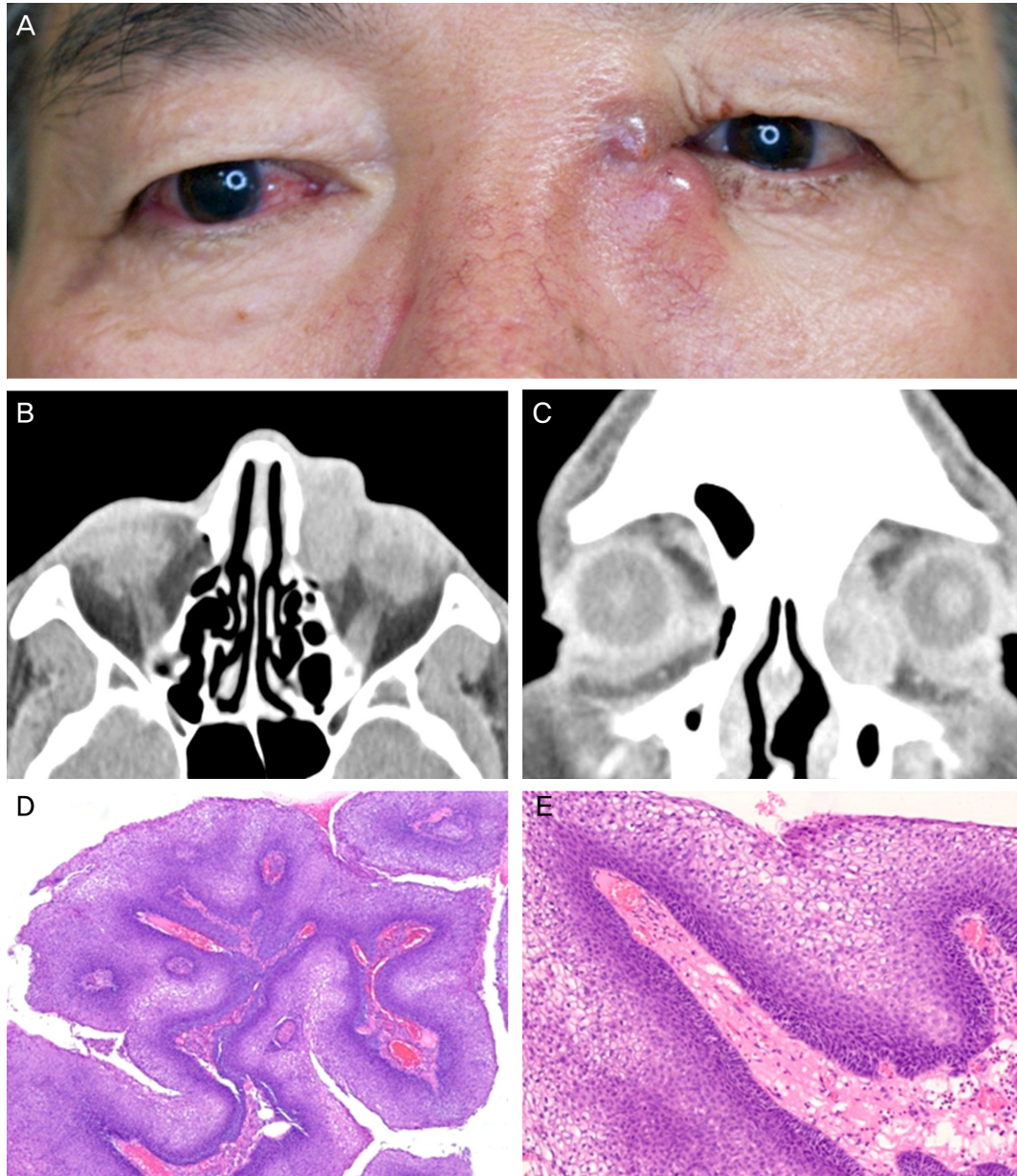


Figure 1. (A) Preoperative photograph showing left medial orbital erythematous swelling, fixed to the deep orbital planes on palpation. Orbit CT shows 15 × 25 mm-sized round, well-defined mass. Axial (B) and coronal (C) view. (D) Histopathologic finding shows the mass composed of mature squamous epithelium surrounding the central fibrovascular stalks without cellular atypia (Hematoxylin-eosin, ×40). (E) Irregular and severe epithelial hyperplasia is noted (Hematoxylin-eosin, ×400).

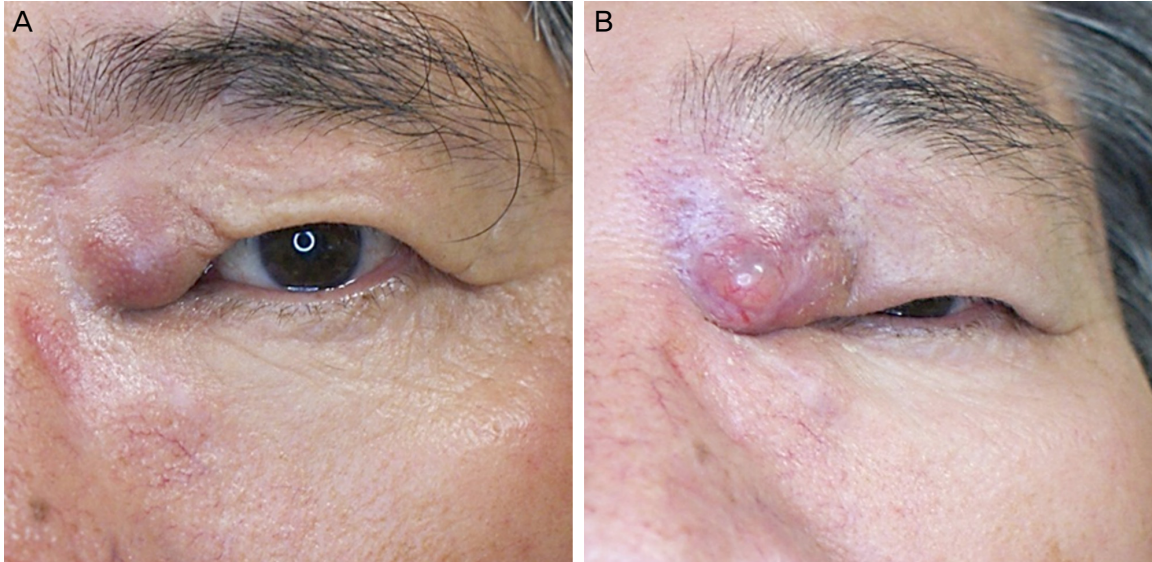


Figure 2. (A) Recurred erythematous swelling at the operated site is shown at 7 months after first excision. (B) Preoperative clinical photograph before second operation.

좌측 눈물낭 위치에서 시작하여 내측 안와벽을 따라 15×25 mm 크기의 경계가 분명한 종괴가 관찰되었다(Fig. 1B, C).

병리학적 확진을 위해 국소 마취하에 좌측 안쪽눈구석 부위의 용기된 종괴의 생검을 시행하였다. 병리조직검사결과 섬유혈관성 기질의 중심부를 성숙된 중층편평상피가 피복하고 있는 전형적인 편평상피유두종이었으며 세포의 비정형이나 기저막을 침범한 소견은 보이지 않았다(Fig. 1D, E).

종괴제거를 위해 완전절제술을 시행하였으며 술 후 2개월째 특이소견 없어 외래경과 관찰을 중단하였다. 전절제술 후 7개월째 환자가 한 달 전부터 종괴가 재발되었다고 내원하였다. 일단 수술적 치료를 미루고 경과 관찰하였으나 종괴가 점차 커지고 통증을 동반하여 재절제술 후 항바이러스제를 사용한 치료를 병용하여 시행하기로 하였다(Fig. 2). 재수술은 전절제가 아닌 종괴의 양을 줄이는 것을 목표로 하였고, 이때 시행한 조직검사결과는 이전과 동일하게 편평상피유두종임을 확인하였다.

항바이러스제로 시도포비어(Cidofovir, Vistide®, Gilead, Foster City, USA)를 한국 희귀의약품센터를 통하여 조직학적 진단과 치료 목적을 제출하여 구입하였고, 병원 내 임상시험심사위원회의 심사를 거쳐 승인 후 사용하였다. 수술 시부터 5 mg/mL의 농도로 3주 간격으로 병변내 시도포비어 주입술을 시행하였으며, 신독성을 막기 위해 내원 전 생수 1 L를 음용하도록 하였고 주사 후에도 집에서 1 L를 섭취하도록 하였다. 술 후 두 달째, 3차례의 병변내 시도포비어 주입술 과정 중 잇는겨꿀에 국소적인 재발 소견이 관찰되었다(Fig. 3A, B). 하지만 재발된 부위에 동일한 농도의 시도포비어 주입술을 2회 시행 후 호전을 보였으며, 그 후

4회의 주입술을 지속적으로 시행하였다(Fig. 3C). 총 9회의 병변내 시도포비어 주입술을 시행하였으며 주입술 시행 후 12개월, 마지막 주입술 후 6개월의 경과 관찰기간 동안 새로운 병변이나 재발 및 합병증은 관찰되지 않았다(Fig. 3D).

고 찰

편평상피유두종은 양성종양이지만 21-71%의 높은 재발률을 보이고 10%에서는 악성종양으로 변이 가능성이 있다. 두경부에서 흔한 원발 병소는 외측비벽, 부비강이며,^{5,7} 눈물낭에서 발생하는 경우는 드물게 보고되고 있으며 그중 안와로의 침범은 2-3% 정도에서 일어난다.^{8,9} 눈물낭에서 기원하는 경우 주로 안쪽눈구석의 종물, 눈물흐름을 호소하게 된다. 편평상피유두종의 원인으로는 논란이 있지만 대부분 HPV 감염으로 인한 것으로 생각하며 그중 HPV 6, 11형이 가장 흔하지만 악성으로의 변이 가능성은 가장 낮은 반면, HPV 16, 18형은 악성으로의 변이 가능성이 가장 높다고 보고되고 있다.^{2,3,10}

시도포비어는 cytosine nucleotide analogue가 바이러스 DNA중합효소(polymerase)의 선택적 억제제를 통하여 항바이러스 작용을 나타내며 에이즈 환자의 거대세포바이러스 망막염(Cytomegalovirus retinitis) 치료제로 FDA 승인을 받은 약품이다. 뿐만 아니라, HPV 감염으로 인한 상피세포 증식과 연관된 여러 종양의 치료에 효과적이라고 입증되어 있다. 이미 호흡기영역에서는 1998년 재발성 호흡기 유두종의 치료에 처음 병변내 시도포비어 주입술을 시행한 이후로 현재까지 좋은 치료 결과를 보이고 있으며, 최근에는

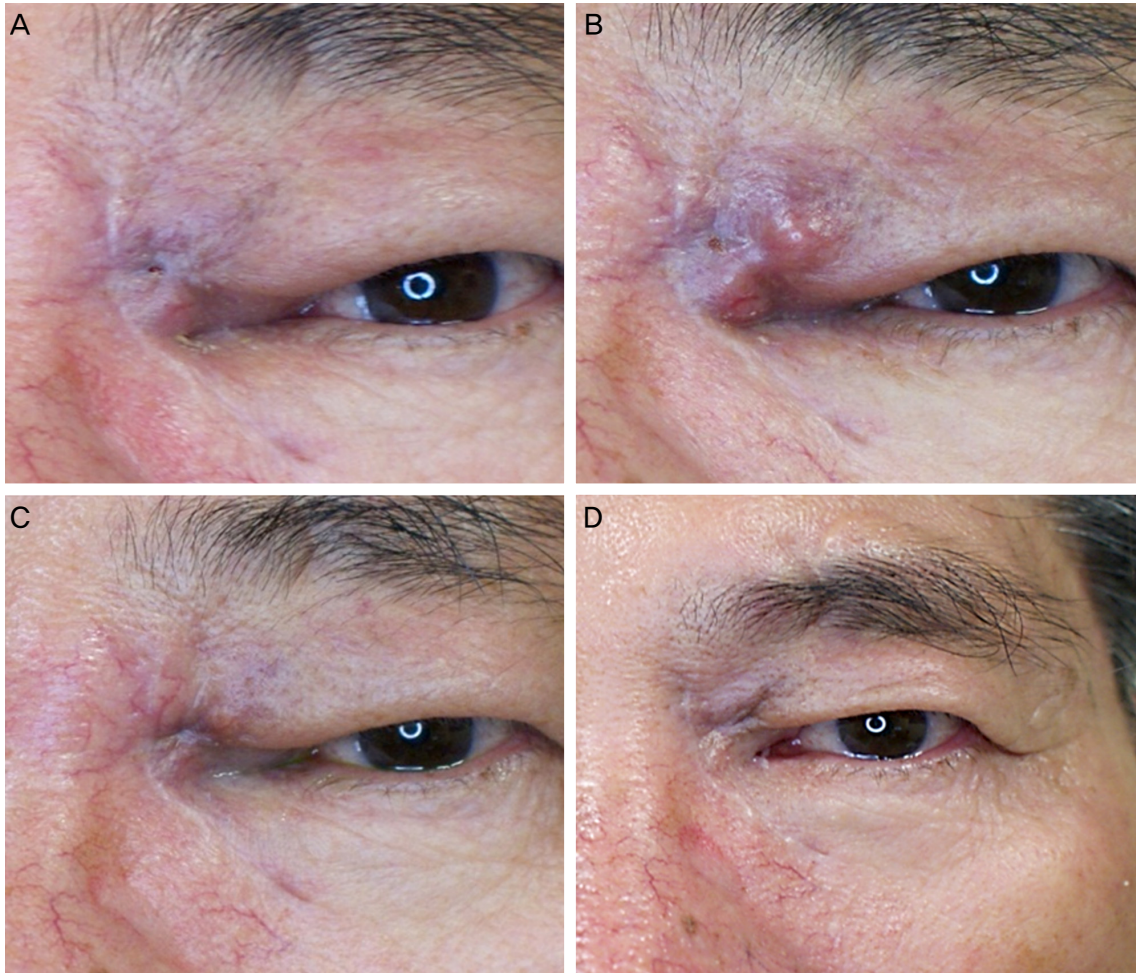


Figure 3. (A) Clinical photograph at 3 weeks after the first intralesional cidofovir injection. (B) Transient recurrence is observed 8 weeks after third intralesional cidofovir injection. Clinical photographs at the fourth intralesional cidofovir injection (C), at 8 months after the second operation (D).

HPV 16, 18로 인한 인후두부 유두종의 치료에도 이용되고 있다.¹¹ 특히 병변내 주입 시 신독성과 같은 전신적인 부작용은 매우 드물며, 발적, 염증과 같은 국소적 부작용만 드물게 보고되어 치료에 용이하다는 장점이 있다.^{11,12}

본 증례에서는 완전절제술 후 6개월의 기간을 두고 반복되는 재발을 보였고, 단순 수술적 치료로는 재발을 막을 수 없었기에 문헌 고찰을 통한 편평상피유두종의 치료에 시도되는 여러 가지 방법 중 외래 진료 시 간단하게 시술 가능한 병변내 시도포비어 주입술을 시행하기로 하였다.

병변내 시도포비어 주입술이 호흡기, 이비인후과 영역에서 많이 쓰이고 있지만, 정확한 용량 및 기간은 확립되어 있지 않다. Lee and Rosen¹³은 13명의 재발성 호흡 유두종증 환자를 대상으로 수술적 절제술과 3주 간격으로 5 mg/mL 농도의 병변내 시도포비어 주입술을 병합 시행하여 76.9%의 치료 순응을 보였으며, 낮은 농도(2.5 mg/mL)로 시도할 경우 주사 시 많은 양을 주입해야 하고 주사 횟수도

많아지는 것이 단점이라고 하였다. 본 증례에서는 2차례의 완전 절제술 후 형성된 반흔 조직으로 인해 주사액의 원활한 흡수 및 고른 분배가 어려워 한 곳에 많은 양을 주사하기 어려울 것이라 판단되어 비교적 1회 주사량을 줄일 수 있는 5 mg/mL의 농도로 병변내 주입술을 시행하였다. 하지만 5 mg/mL의 농도로 주입술을 시행하더라도 기존에 생성된 반흔조직으로 인해 주사 시 병변내로 주입하는 것이 쉽지 않았으며, 반흔조직이 많은 곳에서는 조금 더 높은 농도로 병변내 주입술을 시도하는 것이 좋을 것 같았다.

시도포비어의 알려진 합병증으로는 거대세포망막염의 유지요법으로 5 mg/kg의 농도로 혈관주사하였을 경우 단백뇨, 크레아티닌의 증가와 같은 신독성이 대표적이다.¹⁴ 이번 치료에서 사용된 병변내 시도포비어 1회 주사 시 용량은 최소 0.03 mg/kg, 최대 0.05 mg/kg로 거대세포망막염 치료보다 훨씬 낮은 용량이었으며, 이전의 발표된 연구들에서도 이 농도에서 병변내 시도포비어 주입술 후 신독성이 일어난

보고는 없었다.^{11,12} Lee and Rosen¹³은 신독성을 예방하기 위해 병변내 시도포비어 주입술 전 생리식염수 1 L를 혈관내 주사하여 신독성 합병증을 예방할 수 있었다고 보고하였고 본 증례에서도 병원 내원 전후로 생수 1 L를 음용함으로써 합병증 발생 가능성을 최소화하려고 하였다. 그 외 특별한 합병증은 8개월의 추적관찰 기간 동안 나타나지 않았다.

경과 관찰 중 일시적으로 재발된 소견이 일부 관찰되었으나 이는 반흔 조직 등으로 인해 병변내로 시도포비어가 고르게 확산되지 않은 것이라 생각하여 새로이 나타난 병변 주변으로 연속적인 주사 시 치료에 잘 반응하는 것을 확인할 수 있었다.

주사 후 8개월간의 추적 경과관찰 기간 동안 재발이 되지 않은 점으로 보아 병변내 시도포비어 주입술이 효과가 있었다고 생각하며, 이번 증례는 안과 영역에 발생한 눈물낭 기원 편평상피유두종 치료에 병변내 시도포비어 주입술을 시도한 국내 첫 증례보고로 의의가 있을 것이라고 생각한다. 하지만 편평상피유두종의 재발이 수개월 또는 수년 후 발생하였다는 보고가 있어 정기적인 경과 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 편평상피유두종의 치료로 완전절제술은 특별한 합병증이 없는 치료 방법으로 생각하며, 잦은 재발을 보이는 경우 병변내 시도포비어 주입술을 병용하는 것을 고려해 볼 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Hung SL, Ma L. Recurrent lacrimal sac papilloma: case report. *Chang Gung Med J* 2000;23:113-7.
- 2) Madreperla SA, Green WR, Daniel R, Shah KV. Human papillomavirus in primary epithelial tumors of the lacrimal sac. *Ophthalmology* 1993;100:569-73.
- 3) Sjö NC, von Buchwald C, Cassonnet P, et al. Human papillomavirus: cause of epithelial lacrimal sac neoplasia? *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:551-6.
- 4) Weber RS, Shillito EJ, Robbins KT, et al. Prevalence of human papillomavirus in inverted nasal papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:23-6.
- 5) Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: safety and efficacy. *Am J Otolaryngol* 2001;22:87-99.
- 6) Lawson W, Kaufman MR, Biller HF. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma: an analysis of 160 cases. *Laryngoscope* 2003;113:1548-56.
- 7) Vural E, Suen JY, Hanna E. Intracranial extension of inverted papilloma: An unusual and potentially fatal complication. *Head Neck* 1999;21:703-6.
- 8) Chaudhry IA, Taiba K, Al-Sadhan Y, Riley FC. Inverted papilloma invading the orbit through the nasolacrimal duct: a case report. *Orbit* 2005;24:135-9.
- 9) Elner VM, Burnstine MA, Goodman ML, Dortzbach RK. Inverted papillomas that invade the orbit. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1178-83.
- 10) Williams R, Ilisar M, Welham RA. Lacrimal canalicular papillomatosis. *Br J Ophthalmol* 1985;69:464-7.
- 11) Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, et al. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine]. *J Med Virol* 1998;54:219-25.
- 12) Bielamowicz S, Villagomez V, Stager SV, Wilson WR. Intralesional cidofovir therapy for laryngeal papilloma in an adult cohort. *Laryngoscope* 2002;112:696-9.
- 13) Lee AS, Rosen CA. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice* 2004;18:551-6.
- 14) Hoffman VF, Skiest DJ. Therapeutic developments in cytomegalovirus retinitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:207-20.

= 국문초록 =

병변내 시도포비어 주입술에 효과를 보인 재발성 눈물낭 기원 편평상피유두종 1예

목적: 수차례의 완전절제술 후에도 잦은 재발을 보이는 눈물낭 기원 편평상피유두종 환자에게 병변내 시도포비어 주입술을 병용하여 효과를 보았던 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 본원에 내원하기 9개월 전, 타 병원에서 종괴 절제술을 시행하였으나 2개월 전부터 같은 위치의 좌측 안쪽 눈구석의 재발된 종괴로 59세 남자 환자가 내원하였다. 안와 전산화단층촬영상 눈물낭에서 시작하여 내측 안와벽 주변에 위치한 종괴가 관찰되었다. 절제 생검을 통한 병리조직검사상 편평상피유두종으로 진단되었다. 이후 1차례의 완전절제술을 시행하였으나 6개월의 간격을 두고 반복되는 재발을 보였고, 단순 수술적 제거로는 완치가 어려울 것으로 생각하여 병변내 시도포비어 주입술을 병용하기로 하였다. 수술 시부터 3주 간격으로 5 mg/mL의 농도로 병변내 시도포비어를 주입하였다. 술 후 2달째, 3차례의 병변내 시도포비어 주입술 시행 후 일시적으로 윗눈꺼풀에 재발소견을 보였으나 지속적인 병변내 시도포비어 주입술 후 호전되었다. 총 9회의 병변내 시도포비어 주입술 후 12개월의 추적 경과관찰 기간 동안 새로운 병변이나 재발 및 합병증은 보이지 않았다.

결론: 병변내 시도포비어 주입술은 편평상피유두종의 치료에 완전절제술과 병용하여 시도해 볼 수 있는 특별한 합병증이 없는 치료법으로 완전절제술 후에도 재발을 보이는 편평상피유두종 환자에서 부가적인 치료로 고려할 만한 시술이다.

〈대한안과학회지 2014;55(8):1218-1223〉
