

인터루킨-2를 사용한 요도 내 침규 콘딜로마 치료

Treatment of Urethral Condyloma by Interleukin-2

Won Sug Jung, Kyung Kgi Park, Young Sig Kim, Suk Young Lee, Woo Jin Ko

From the Department of Urology, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Yonsei University College of Medicine, Goyang, Korea

We report two patients with relapsed urethral condyloma treated by interleukin-2 (IL-2) instillation. The patients had undergone prior treatment of the urethral condyloma; however, all patients had recurrent disease within one year of the primary treatment. We performed repeated transurethral resection of the urethra. However, the mass was incompletely resected due to its multiplicity and concerns about urethral injury. After surgery, IL-2 (18×10^6 IU) mixed with 1.2ml of distilled water was equally divided into six units (3×10^6 IU); 10ml of distilled water was mixed with each unit. The solution was then administered into the urethra. After 6 days of the IL-2 intraurethral treatment, no visible warts were noted. No recurrence has been observed in over 1 year of follow up. (*Korean J Urol* 2008;49: 653-655)

Key Words: Condylomata acuminata, Interleukin-2

침규 콘딜로마는 대부분 성교에 의해 전파되어 외성기 혹은 항문 주위에 발생하는 질환으로 드물게 요도 내에도 발생한다. 요도 내에 발생한 콘딜로마는 주로 경요도절제술로 치료하는데 재발률이 높고 요도 협착의 위험성이 있다.¹ 초기 치료 후 재발을 막기 위한 방법으로 Bohle 등²은 요도 침규 콘딜로마 재발 환자에서 레이저 수술 후 요도 내로 Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 6회 점적 후 재발률이 감소했다는 보고가 있다. 또한 요도 내의 BCG 투여가 표재성 방광암 환자에서 요중 interleukin-2 (IL-2)를 증가시켰다.³ 따라서 저자들은 요도 침규 콘딜로마로 초기 치료를 시행하고 재발된 환자에서 경요도절제술 후 시행한 6번의 요도 내 IL-2 주입요법이 효과가 있음을 기대하고 시행하였으며 1년 이상 추적 관찰 기간 동안 재발되지 않은 2례를 경험했기에 보고하고자 한다.

증례

증례 1

특이한 과거 병력이 없는 49세 남자가 요도 분비물과 배뇨 곤란을 주소로 요도염 진단 하에 개인 병원에서 항생제 치료를 시행하였으나 증상 호전이 없어 방문하였다. 신체

검사에서 외성기에 유두종이 관찰되었으며 방광요도내시경 검사에서 군집을 이루는 여러 개의 큰 유두종이 음경요도에서 구부 요도 전장에 걸쳐 관찰되었고 조직 검사 결과 침규 콘딜로마로 보고되었다 (Fig. 1). 이후 2002년 5월



Fig. 1. Condyloma acuminata around a bulbous urethra (preoperative finding).

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 7 호 2008

국민건강보험공단 일산병원
비뇨기과학교실, 연세대학교
의과대학

정원석 · 박경기 · 김영식
이석영 · 고우진

접수일자 : 2008년 3월 10일
채택일자 : 2008년 5월 26일

교신저자: 고우진
일산병원 비뇨기과
경기도 고양시 일산동구 백석동
1232번지
☎ 410-719
TEL: 031-900-0250
FAX: 031-900-1343
E-mail: kowj00@hanmail.net

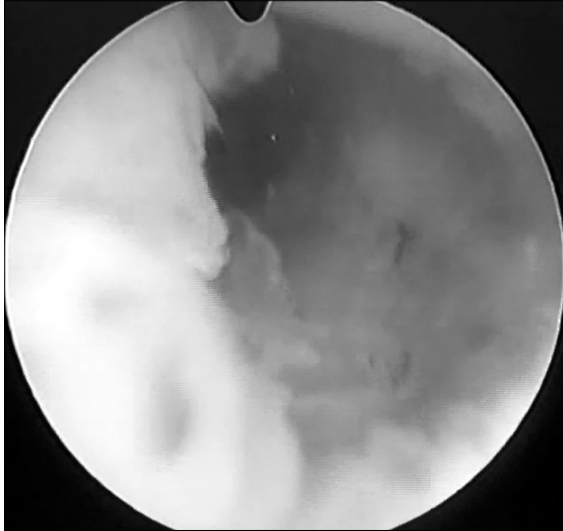


Fig. 2. Remnant condyloma acuminatum on the right bulbous urethral wall (after 1st interleukin-2 (IL-2) instillation).

경요도절제술을 시행하였다. 음경 요도에서 구부 요도 전장에 걸쳐 유두종이 관찰되었고 큰 유두종으로 인해 요도 손상의 우려가 있어 술장에서 음경요도와 구부 요도의 종양을 완벽하게 제거하지 못하였다. 술 후 1일째부터 6일째까지 매일 한 번씩 음경 뿌리 부위를 거즈를 이용하여 묶은 상태에서 IL-2 300만 unit를 증류수 10ml에 희석시켜 요도 내로 주입한 후 2시간 이후 용액을 배출시켰다. 이후 2002년 6월 추적 방광요도내시경 검사에서 음경 요도에서 구부 요도에 걸쳐 이전보다 크기와 개수가 줄어든 유두종들이 관찰되어 경요도절제술 및 요도 내 IL-2 주입요법을 다시 시행하였다 (Fig. 2). 이후 6개월 뒤에 시행한 방광요도내시경 검사에서 이상 소견은 없었으며 1년 이상까지 추적 관찰하였으나 생식기 주변의 유두종 소견은 관찰되지 않았다 (Fig. 3).

증례 2

상기 24세 여자환자는 윤락업소 종사자로 외부 생식기의 소양증을 주소로 개인 병원 방문 후 요도구 주변의 침구 콘딜로마로 진단 받고 2002년 2월과 2002년 12월에 한차례씩 제거술을 시행하였으며 2003년 1월 요도구 주변으로 다발성 유두종이 관찰되어 종양 절제술을 시행하였다. 외부 생식기의 유두종은 전기 소작하였고 방광요도내시경 결과 요도구에서 내부 3cm까지 유두종이 관찰되었으며 모두 경요도절제술로 제거하였다. 술 후 1일째부터 6일째까지 매일 한 번씩 14Fr 도뇨관을 삽입 후 배쪽으로 당긴 상태에서 증류수 10ml에 희석된 IL-2 300만 unit 용액을 도뇨관 주변 공간으로 주입 하였으며, 외성기 주변에는 점적하였다. 이

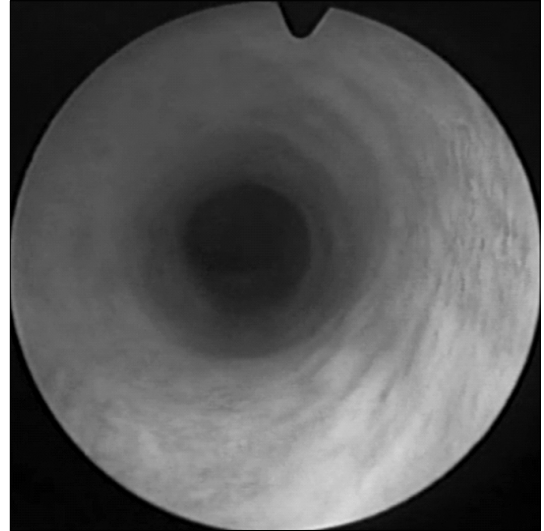


Fig. 3. No warts observed on the bulbous urethra (after 2nd interleukin-2 (IL-2) instillation).

후 1년 이상 추적 관찰하였으나 생식기 주변의 유두종 소견은 관찰되지 않았다.

고 찰

콘딜로마는 유두상의 신생물이 군집을 이루는 형태로 인간 파필로마 바이러스 16, 18형에 의해 전파되는 흔한 질환이다. 주로 외성기나 항문 주위에 발생하며, 약 5-30%는 요도에서도 발견된다.¹ 따라서, 외성기 부위에 콘딜로마가 있을 경우 방광요도내시경이 필요하며, 또한 재발 여부 평가를 위해서도 필요하다.⁴ 전통적인 치료 방법으로는 전기 소작술, 냉각법, Nd:YAG 레이저 절제술, 5-fluorouracil (5-FU) 혹은 interferone 주입술 등이 있다. 그러나, 전통적인 치료 후에도 요도 콘딜로마의 재발률이 높은 것으로 알려져 있다. 외과적 절제술은 그 자체로는 높은 재발률을 보이므로 유두양의 병변을 절제한 이후 절제부위에 전기소작 및 냉각 치료를 가하는 방법들이 많이 시행되어 왔으나 너무 광범위한 전기소작 및 냉각으로 인해 술 후 요도협착 등이 발생할 수 있다.⁵ 최근에는 Nd:YAG 레이저는 요도내시경 하에서 원위부 요도의 치료가 가능하고 육안적으로 치료하기 어려운 근위부 요도의 병변도 요도내시경하에서 치료가 가능하다는 발표가 있으나 남성에서만 국한된 연구 결과였다.⁶ 5% 5-FU 용액이나 크림은 요도 내 다수의 병변이 있을 경우 주로 사용되었는데 음경이나 음낭의 피부에 닿았을 때 심한 자극증상을 일으키므로 최근에는 잘 사용되지 않고 있다.⁷

Chopra 등⁸은 콘딜로마 같은 인간 파필로마바이러스에

감염된 환자의 말초혈액 단핵구 세포를 배양한 상층액 (supernatant fluid)을 분석한 결과 IL-2 생산의 감소 및 IL-2 미토겐 활동을 억제하는 결과를 보고하였다. IL-2는 인체의 면역 기능에 관여하는 사이토카인의 일종으로 부족시 면역 억제로 인한 감염이 유발될 수 있다. 따라서 이를 보충하는 치료법이 고려되나 전신으로 투여할 경우 부종, 열 등의 부작용이 관찰되며, 심한 경우 심한 저혈압, 비심장성 폐부종, 심근 경색증, 부정맥 등이 나타날 수 있다. 이에 부작용을 최소화하기 위하여 국소투여를 생각하게 되었다. 면역기능이 저하된 환자에서 사마귀의 치료에 250만 unit의 IL-2를 주 3회 병변 내 주사한 후 9년간의 추적 관찰에서 재발 없이 치료된 증례가 보고된 바 있으며 500만 unit IL-2의 매일 투여에서 발열 등의 부작용이 보고된 바 있다.⁹ 이에 저자들은 요도 침구 콘딜로마 환자에서 IL-2 국소투여가 병의 재발 억제에 도움이 될 것으로 기대하였고 경요도절제술과 더불어 요도 내 IL-2 주입 요법을 시행하여 병변 내 주사와 유사한 효과를 얻고자 하였다. 또한 손상받은 상피세포층이 재생되어 1-3층의 세포가 생기는데 최소한 24시간이 걸리고 48시간 이후에 전 층이 재생되며 방광의 불투과벽 (permeability barrier)이 생기는데 그 이상의 시간이 걸리게 된다는 보고가 있어 경요도절제술 후 상피세포가 탈락된 부위에 300만 unit의 IL-2 국소투여로 병변 내 직접 주입과 같은 세포 내 농도를 유지할 것으로 생각하고 환자의 동의 하에 술 후 1일부터 6일간 1회씩 주입하였다.¹⁰

상기 2례에서 시행한 요도 내 IL-2 주입요법은 특별한 부작용 없이 현재까지 재발이 관찰되지 않는 상태로 추후 지속적인 연구를 통하여 장기적인 효과 및 부작용에 대한 고찰이 필요할 것으로 생각되며 난치성 혹은 재발성 요도 침구 콘딜로마 환자의 재발 억제 방법 중 하나로 고려 할 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Debenedictis TJ, Marmar ML, Praiss DE. Intraurethral condylomas acuminata: management and review of the literature. *J Urol* 1977;118:767-9
2. Bohle A, Doehn C, Kausch I, Jocham D. Treatment of recurrent penile condyloma acuminata with external application and intraurethral instillation of bacillus calmette-guerin. *J Urol* 1998;160:394-6
3. Kim EK, Lee NK, Park YH. Detection of interleukin 2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after intravesical BCG therapy. *Korean J Urol* 1996;37:1227-33
4. Fralick RA, Malek RS, Goellner JR, Hyland KM. Urethroscopy and urethral cytology in men with external genital condyloma. *Urology* 1994;43:361-4
5. Simmons PD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *Br J Vener Dis* 1981;57:273-4
6. Kim SG, Seo IY, Rim JS. Nd:YAG laser therapy for intraurethral condyloma acuminatum in men. *Korean J Urol* 2003;44:911-5
7. Dretler SP, Klein LA. The eradication of intraurethral condyloma acuminata with 5 percent 5-fluorouracil cream. *J Urol* 1975;113:195-8
8. Chopra V, Tying SK. Suppression of interleukin-2 production and activity by factor (s) released by peripheral blood mononuclear cells during papillomavirus infections. *Viral Immunol* 1991;4:237-48
9. Hamblin TJ. Long-lasting response of therapy-resistant viral warts to treatment with interleukin-2 in a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and profound immunodeficiency. *Leuk Res* 2007;31:413-4
10. Kreft ME, Sterle M, Veranic P, Jezernik K. Urothelial injuries and the early wound healing response: tight junctions and urothelial cytodifferentiation. *Histochem Cell Biol* 2005;123:529-39