

신장 재이식 환자에서 종격동에 발생한 카포시 육종: Sirolimus와 항암요법을 통한 임상적 경험

한림대학교 강동성심병원 외과학교실, ¹내과학교실, ²병리학교실

윤규종 · 김수진 · 박철재 · 박성길 · 김주섭 · 오지은¹ · 남은숙² · 이삼열

Kaposi's Sarcoma on Mediastinum after Renal Retransplantation

Kyu Jong Yoon, M.D., Soo Jin Kim, M.D., Chul Jae Park, M.D., Sung Gil Park, M.D., Joo Seop Kim, M.D.,
Ji Eun Oh, M.D.¹, Eun Suk Nam, M.D.², Samuel Lee, M.D.

Departments of Surgery, ¹Internal Medicine and ²Pathology, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Kaposi's sarcoma occurs in higher rates in the setting of immunosuppression, especially in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), immunosuppressive therapy or posttransplantation, commonly involving the skin, visceral, oral cavity or respiratory tract. Of the de novo malignancies in transplantation patients, the incidence of Kaposi's sarcoma is increasing steadily. We report a case of a 37-year-old male patient who was diagnosed with Kaposi's sarcoma 16 years after his first renal transplantation and 5 months after his second transplantation. He presented with lymphoproliferative lesions in the mediastinum and supraclavicular area without showing any typical cutaneous lesions. Diagnosis was confirmed by gun biopsy of the enlarged axillary lymph nodes. Tacrolimus, the initial immunosuppressive drug, was tapered while sirolimus therapy and chemotherapy with vincristine was initiated. The enlarged lymph nodes decreased in size and the patient has been treated with vincristin and conversion of tacrolimus to sirolimus. (J Korean Surg Soc 2009;76:52-55)

Key Words: Renal transplantation, Kaposi's sarcoma, Sirolimus

중심 단어: 신장이식, 카포시 육종, 시롤리무스

서 론

카포시 육종은 혈관 내피세포와 섬유아세포의 증식이 일어나는 질환으로 피부에 검정색 내지 자주색을 띠는 반점, 혹은 결정의 형태로 나타나며 피부뿐 아니라 림프관이나 폐, 소화기관, 입 등에 나타난다.(1,2) 주로 후천성 면역 결핍질환에서 병발하는 경우가 많으며 또한 면역억제치료를 받는 환자들, 주로 장기이식을 받은 환자에서 병발하는 증례가 보고되고 있다.(3,4) 외과적 절제와는 별개로 방사선치

료나 항암화학치료, 면역억제요법의 중단, 감량, 면역억제제 교체 등을 통해서도 만족할 만한 결과를 보이고 있다.(5) 저자들은 본원에서 신장 재이식 수술을 시행 받은 환자에서 발견된 카포시 육종 1예를 발견하여 항암제 투여 및 면역억제제 교체를 통하여 임상적으로 의미있는 결과를 얻었기에 보고한다.

증 례

환 자: 37세, 남자

주 소: 허리 통증

과거력: 37세 남자환자가 1991년 7월 초점성 사구체 신염으로 말기 신부전으로 진행되어 1991년 신장이식술을 시행받았다. 2001년 초점성 사구체 신염이 재발되어 2003년 3월

책임저자: 이삼열, 서울시 강동구 길1동 445번지
☎ 134-010, 한림대학교 강동성심병원 외과
Tel: 02-2224-2491, Fax: 02-2224-2570
E-mail: slee@hallym.or.kr

접수일: 2008년 6월 11일, 게재승인일: 2008년 7월 31일

부터 혈액투석 및 복막투석을 해왔다. 당뇨, 간염 그리고 결핵 등의 과거력은 없었다.

현병력: 2006년 9월 28일 뇌사자 장기를 이용한 2차 신장이식을 시행 받고 면역억제제로 tacrolimus, mycophenolate mofetil, methylprednisolone을 투여하였다. 이식 3개월째인 12월 혈중 크레아티닌 수치가 1.2 mg/dl에서 1.9 mg/dl로 상승하여 신조직검사를 시행한 결과, 경계적 급성 거부반응(Banff type IA)이 확인 되어 steroid pulse therapy를 시행하였으며 흉부 방사선 사진에서는 특이 소견 보이지 않았다(Fig. 1). 수술 후 5개월째, 1개월 전부터 발생한 허리통증을 주소로



Fig. 1. POD #60, no active lesion.



Fig. 2. POD #150, prominent hilum, bulging contour in right paratracheal area.

본원 정형외과에 입원하였다.

이학적 검사: 내원 당시 상복부에 6×7 cm 종괴와 오른쪽 겨드랑이에 3×4 cm의 종괴가 발견되었으나, 특징적인 피부 병변은 보이지 않았다. 간비장 종대나 서혜부 림프절 결절 등은 보이지 않았다.

검사소견: 내원 당시 Hb 7.7 g/dl, Hct 21.6%, Platelet 76×10^3 , AST 25 IU/L, ALT 32 IU/L, ALP 290 IU/L, 혈청 크레아티닌(Scr) 수치는 1.8 mg/dl였고, 1~2개월 전의 평균 Scr은 1.5 mg/dl 내외이었으며 tacrolimus level은 15.2 ng/ml였다.

방사선 소견: 흉복부 사진에서 상부 종격동 림프종이 의심되었고(Fig. 2) 흉부 및 복부 컴퓨터 단층촬영에서 종격동 및 빗장위 림프절 비대, 상대정맥과 기관지 압박, 우중엽의

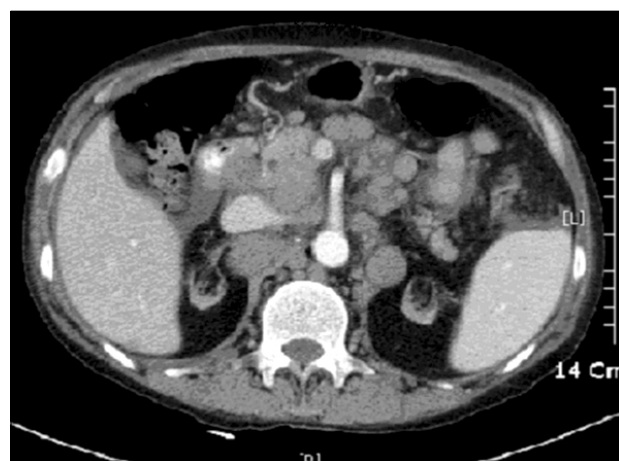


Fig. 3. Severely enlarged lymph nodes in the paraaortic space and mesenteric space. And multiple and massive lymph nodes in the celiac axis region around the pancreas and SMA.



Fig. 4. Extensive lymph node enlargement in all mediastinum including both hilum, interlobar and subcarinal areas are demonstrated. Tracheal compression also noted due to extensive lymphadenopathy.

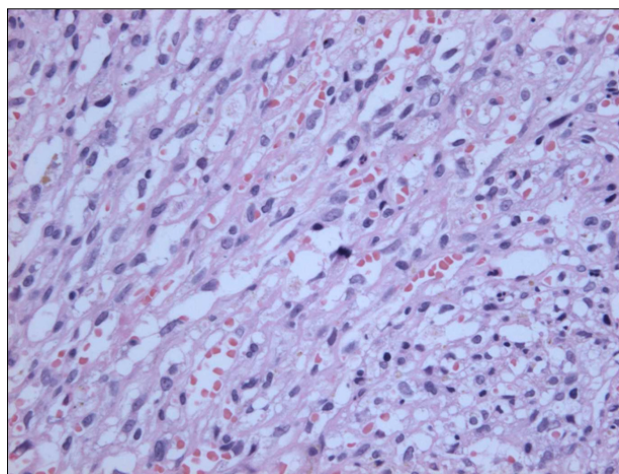


Fig. 5. Tumor composed of spindle cell proliferation show mitosis. Slit-like spaces between the spindle tumor cells contain RBCs and hyaline globules (H&E, ×400).

용적 감소 및 경화소견 등 림프종의 소견을 보였다(Fig. 3, 4).

병리조직학적 소견: 액와부에서 림프절 조직검사를 시행한 결과 혈관증식이 관찰되었으며 방추상 세포가 뺨뺨하게 증식되어 세포 다발모양을 만들고 있었으며 다수의 적혈구가 그 공간 내에서 관찰되었다. CD34 immunohistochemical stain, Factor VIII immunohistochemical stain에서 각각 양성을 나타내어서 카포시 육종으로 진단되었다(Fig. 5, 6).

경과: 주증상인 허리통증에 대해서는 고식적인 치료를 시행하였다. 입원 후 8일에 흉부 및 복부 컴퓨터 단층촬영을 시행하였고 종격동 및 빗장위 림프절비대, 상대정맥과 기관지 압박, 우중엽의 용적 감소 및 경화 등으로 림프종 소견을 보였다. 입원 후 11일째 오른쪽 겨드랑이에서 림프절 조직검사를 시행하였다. 조직검사 결과 카포시 육종으로 진단되었다. 치료는 입원 16일째 혈액종양내과로 전과되어 1차 vincristin 2 mg으로 치료를 시작하였으며, 주 면역억제제인 tacrolimus 3 mg에서 2 mg으로 감량하였고 입원 28일째 sirolimus을 병용 투여하였다. 입원 30일째 흉부 전산화 단층촬영에서 다수의 비대된 림프절들의 크기는 줄어들었으며 이학적 검사에서 내원 당시 촉진되었던 상복부의 6×7 cm 종괴는 2×2.5 cm로, 오른쪽 겨드랑이의 3×4 cm 종괴는 1×1.5 cm로 크기가 줄어들었다. 현재 주기적으로 신장기능과 간기능을 평가하고 있으며 입원 32일째 tacrolimus 중단하였고, sirolimus로 면역억제 요법을 시행하고 있다. 최근의 Sirolimus 혈중 약물농도는 10.2 ng/dl이고 Scr은

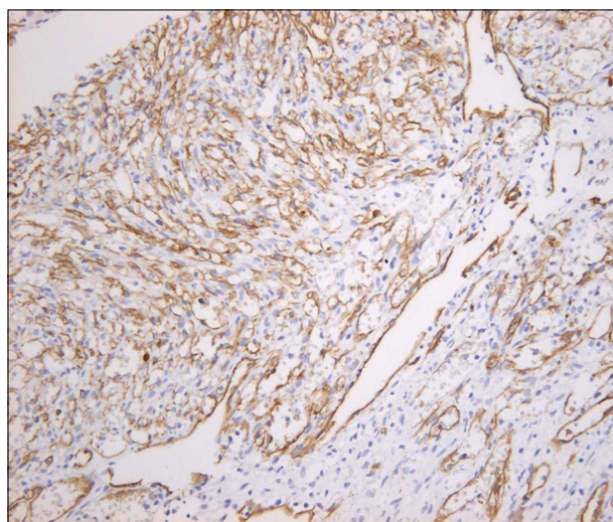


Fig. 6. The spindle tumor cells are diffusely reactive for CD34 antibody on immunohistochemical stain (ABC method, ×200).

1.2 mg/dl로 유지되고 있다.

고찰

신장이식 환자에서 효과적인 면역억제요법의 소개로 급성 거부반응의 발생률은 줄어들었지만 감염과 암의 발생위험률은 증가하고 있다.(6,7) 카포시 육종은 여러 요인에 의해 혈관과 림프관을 침범하는 종양으로 고전형, 아프리카 지방 유행형, AIDS 연관형 및 의인성 면역억제형의 네가지로 분류할 수 있으며 의인성 면역억제형 카포시 육종은 다양한 기저 질환에서 면역억제를 받은 환자에서 발생한다. 이식환자의 0.52%에서 발생하며 일반인구에 비해 발생률은 150~500배 정도 높은 것으로 알려져 있다.(8) 카포시 육종은 HHV-8 (human herpesvirus-8)과 연관된 세포 증식과 불완전 림프분화의 성격을 나타낸다. HHV-8은 1994년 AIDS 연관형 카포시 육종환자에서 DNA 배열을 통해 처음 밝혀졌지만, HIV 감염유무와 상관없이 거의 모든 형태의 카포시 육종에서 발견된다.(9) 카포시 육종의 병인으로 interferon- γ , interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α 와 같은 염증성 사이토카인과 연관이 있는 것으로 알려져 있으며 이러한 사이토카인이 카포시 육종의 초기과정과 HHV-8의 재활성화 촉진에 관여한다. 카포시 육종에서 발견되는 대부분의 방추상 세포와 혈관 내피 세포들은 잠재적으로 HHV-8에 감염되어 있으며 vLANA (viral latency associated

nuclear antigen-1), viral cyclin D, viral flice inhibitory protein, Kaposin과 같은 HHV-8의 latency gene이 종양 억제유전자나 저하되어 있는 종양 유전자의 발현과 연관되어 카포시 육종의 전환에 중요한 역할을 한다.(10)

면역 억제로 인한 카포시 육종은 대부분의 환자에서 면역 억제 치료의 중단, 감량을 통해 환자의 약 50%에서 완전 혹은 부분관해를 유도할 수 있다. Sirolimus는 tacrolimus와 구조적으로 유사하며 새로운 곰팡이 치료제를 찾던 중 발견되었다. 작용기전은 cytokine에 의한 T세포 증식을 억제한다. 즉 IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 등의 cytokine이 T세포를 자극하여 세포주기의 G1기에서 S기로 들어가는 것을 억제하여 결국 T세포 증식을 억제한다. 또한 이 약제는 B세포의 활성을 억제하여 항체 생성을 억제한다. Sirolimus는 면역학적 및 비면역학적인 세포에 대한 각종 성장인자의 신호를 억제하는 특별한 기능이 있어 이론상으로 만성 거부반응의 예방에도 효과가 있을 것으로 기대한다. 결론적으로 이번 임상적 경험을 통해 증례가 많이 축적되지 않고 앞으로 장기 추적관찰이 필요하나, 신장이식 후 카포시육종이 발생한 경우 면역 억제제의 감량 또는 중단 및 sirolimus로의 전환, vincristin을 이용한 항암화학 요법을 통해 양호한 치료 효과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1) Giovanni S, Antonio S, Barbara I, Salvatoore D. Sirolimus for

kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. N Engl J Med 2005;352:1317-23.

- 2) Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 2000; 342:1027-38.
- 3) Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C. Sirolimus conversion for patients with posttransplant kaposi's sarcoma. American J Transplantation 2006;6:2164-8.
- 4) Shepherd FA, Maher E, Cardella C, Cole E, Greig P, Wade JA, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma aftre solid organ transplantation. J Clin Oncol 1997;15:2371-7.
- 5) Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, Ferrucci S. Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. Eur J Dermatol 2003;13;83-6.
- 6) Chun HS, Park SC, Choi BS, Yang CW, Moon IS, Go WB. Second and third kidney transplantation in the catholic organ transplantation center. J Korean Soc Transplant 2006;20:69-72.
- 7) Mahendra L, Robert D, Yong-fang K, John A. Risk of malignancy wih long-term immunosuppression in renal transplant recipients. Kidney International 2004;66:383-9.
- 8) Chun EY, Kim SH, Yang UI, Lee MG. Kaposi's sarcoma: a Clinico-Pathological Study of 21 patients. Korean J Dermatol 2003;41:1603-11.
- 9) Hudnall SD, Rady PL, Trying SK, Fish JC. Hydrocortisone activation of human herpes 8 viral DNA replication and gene expression in vitro. Transplantation 1999;67:648-52.
- 10) Choi WG, Kim JM, Kwon SR, Lee MH, Lee JS, Park W. A case of Kaposi's sarcoma in a Systemic Lupus Erythematosus patient after long term immune suppression. Korean J Rheumatol 2006;13:75.