

신장이식 후 피부나 림프샘 병변 없이 다발성 폐결절 형태로 발생한 카포시육종의 치료 후 호전 사례

아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실¹, 외과학교실²

김시연¹ · 이효정¹ · 정윤정¹ · 신승수¹ · 이종훈² · 오창권²

Successful Sirolimus Treatment of Kaposi's Sarcoma in Multiple Pulmonary Nodules after Kidney Transplantation

Si Yeon Kim, M.D.¹, Hyo Jung Lee, M.D.¹, Yun Jung Chung, M.D.¹,
Seungsoo Sheen, M.D.¹, Jong Hoon Lee, M.D.² and Chang-Kwon Oh, Ph.D.²

Departments of Pulmonary and Critical Care Medicine¹, Surgery², Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Kaposi's sarcoma is one of the most serious complications associated with immune suppression treatment after kidney transplantation. Because it usually manifestations as skin lesions or lymphadenopathies, its clinical suspicion and tissue diagnosis is relatively easy. However, Kaposi's sarcoma presented as multiple pulmonary nodules without skin manifestations is not easily detected early and usually has a deadly prognosis. We present the case of a 36-year-old male who underwent kidney transplantation 13 months ago and has been on tacrolimus and mycophenolate mofetil (MMF)-based immune suppression presented dry cough, blood tinged sputum, and multiple pulmonary nodules without any skin lesions. Both bronchoscopic washing cytology and fine needle aspiration cytology of peripheral lung tissues were performed but failed due to low cellular yields. A video-assisted thoracoscopic biopsy subsequently revealed Kaposi's sarcoma. Following the diagnosis, we changed the immune suppression from a tacrolimus and MMF-based regimen to a sirolimus-based regimen. Respiratory symptoms gradually disappeared and we found complete remission on follow-up radiologic evaluations. Thus sirolimus may be the preferred method of treatment for patients with immune suppression after kidney transplantation.

Key Words: Kaposi's sarcoma, Kidney transplantation, Multiple pulmonary nodules, Immunesuppression, Sirolimus
중심 단어: 카포시육종, 신장이식, 다발성 폐결절, 면역억제, 시롤리무스

서 론

신장이식 후 사용하는 면역억제 치료의 발달은 이식신의 생존율을 높였으나 반대로 악성종양의 위험성을 증가시키게 된다. 국내의 신장이식 후 장기간에 걸친 추적 관찰 자료에 의하면 신장이식환자에서 악성종양의 누적 발생률은 기관별로 4.2~7.1%에 달한다(1-3). 카포시육종은 정상적인 면역기능을 가진 사람보다는 후천성 면역결핍증과 같은 면역기능이 저하된 환자에서 흔히 동반되는

것으로 알려져 있으며 장기 이식 후 사용하는 면역억제 치료의 기대하지 않은 부작용의 결과로 발생하기도 한다(4). 특히 이식 후 면역억제 치료 중 발생하는 악성종양 가운데 초기발생 증례의 다수를 카포시육종이 차지하고 있어 이식 환자를 대상으로 이에 대한 관심과 관찰이 필요하다. 특히 최초의 고행장기 이식 대상이자 아직까지 국내 이식례의 다수를 차지하는 신장에서 다양한 카포시육종의 진단 경험이 많이 보고되고 있다(5-7).

신장이식 후 발견된 카포시육종은 대부분이 피부병변 또는 림프샘 병변의 형태로 발견되어 비교적 진단이 어렵지 않은 편이다. 그러나 드물지만, 피부병변의 동반 없이 폐결절의 형태로 발병하여 이를 진단하기까지 어려움이 있었던 몇몇 사례가 있었으며(8-10), 이 같은 진단의 어려움과 임상적인 중증도로 인해 상기 진단 사례 가운데 치료 후 임상적인 호전을 경험한 예는 없었다. 이로

책임저자 : 신승수, 경기도 수원시 영통구 월드컵로 206
아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실, 443-721
Tel: 031-219-5122, Fax: 031-219-5124
E-mail: sssheen@ajou.ac.kr

접수일 : 2012년 6월 27일, 심사일 : 2012년 9월 8일
게재승인일 : 2012년 9월 8일

미루어보아 이 같은 폐병변 중심의 카포시육종은 예후가 좋지 않을 것임을 짐작하게 한다.

반면, 저자들은 신장이식 후 피부병변 없이 다발성 폐결절 형태로 발병한 카포시육종을 조직학적으로 진단하였으며 면역억제제의 변경 이후 상병의 완전 관해를 경험하였기에 본 증례를 보고하고자 한다.

증례

환자: 36세, 남자

주소: 기침 및 혈담

현병력: 말기 신부전으로 13개월 전 신장이식 수술을 받고 이후 프레드니솔론(prednisolone), 타크로리무스(tacrolimus), 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)을 복

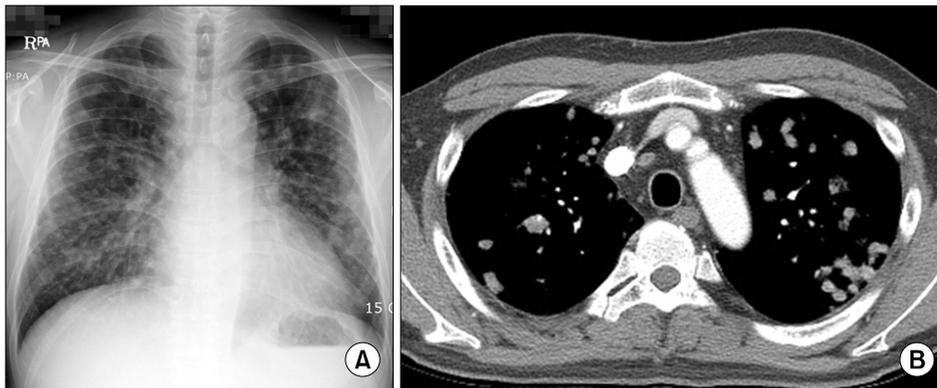


Fig. 1. (A) Initial simple chest radiography and (B) chest computed tomography showed multiple pulmonary nodules.

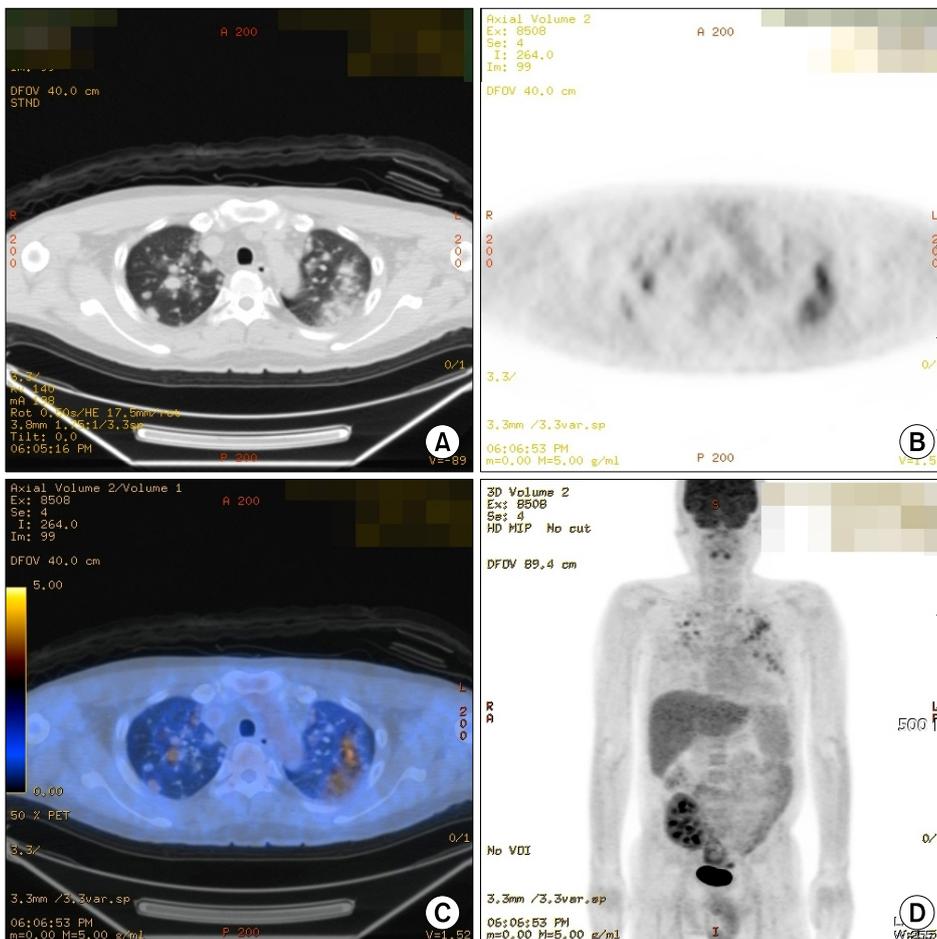


Fig. 2. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) showed multiple ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) uptake nodules which confined in thorax. (A) axial CT image. (B) Axial PET image. (C) Axial co-registered image. (D) Coronal PET image.

용 중이었으며 1개월 전부터의 기침과 3일 전부터의 혈담으로 내원하였다. 면역억제 치료 중 거부반응은 관찰되지 않았다.

과거력: 10년 전 고혈압 진단 후 9년 전 말기 신부전증으로 복막투석을 시작하였으며 이후 반복적인 복막염을 경험하였다. 6년 전 부갑상샘기능 항진증으로 부갑상샘 절제술을 시행 받았으며, 1년 6개월 전 당뇨를 진단받았다. 13개월 전 시신공여 신장이식 수술을 받았다. 12개월 전 수술 창상 감염, 8개월 전 거대세포 바이러스혈증으로 각각 입원 치료하였다.

진찰소견: 내원 당시 혈압 153/96 mmHg, 맥박 80회/분, 체온 36.5°C였다. 흉부 진찰에서 양측 전 폐야에 거친 호흡음 들리고 있었고, 그 외 기타 신체 부위의 이상 소견은 없었다.

검사실소견: 입원 당시 시행한 동맥혈 가스검사에서 pH 7.337, 산소 분압 67.8 mmHg, 이산화탄소 분압 37 mmHg, 염기 과잉 -3.4 mmol/L, 중탄산염 21.2 mmol/L, 산소포화도 93.3%였고, 말초혈액검사에서 혈색소 12.5 g/dL, 백혈구 6,500/ μ L, 중성구 74.4%, 혈소판 126,000/ μ L였고, 혈액요소질소 21.7 mg/dL, 크레아티닌 1.2 mg/dL, 암배아항원 3.5 ng/mL였다.

영상검사소견: 단순 흉부촬영에서 양측 전 폐야에 걸친 다발성 결절이 관찰되었고, 흉부 전산화단층촬영에서 다발성 폐결절이 발견되었으나 폐문과 종격동 종괴나 전이 가능성 있는 림프샘 종대는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 전이성 폐암을 의심하여 원발병소를 찾기 위한 양전자방출 단층촬영을 시행하였으나 18 F-fluorodeoxyglucose (18 F-FDG)의 섭취가 증가(pSUV 3.6)한 다중 폐결절병변만 관찰될 뿐

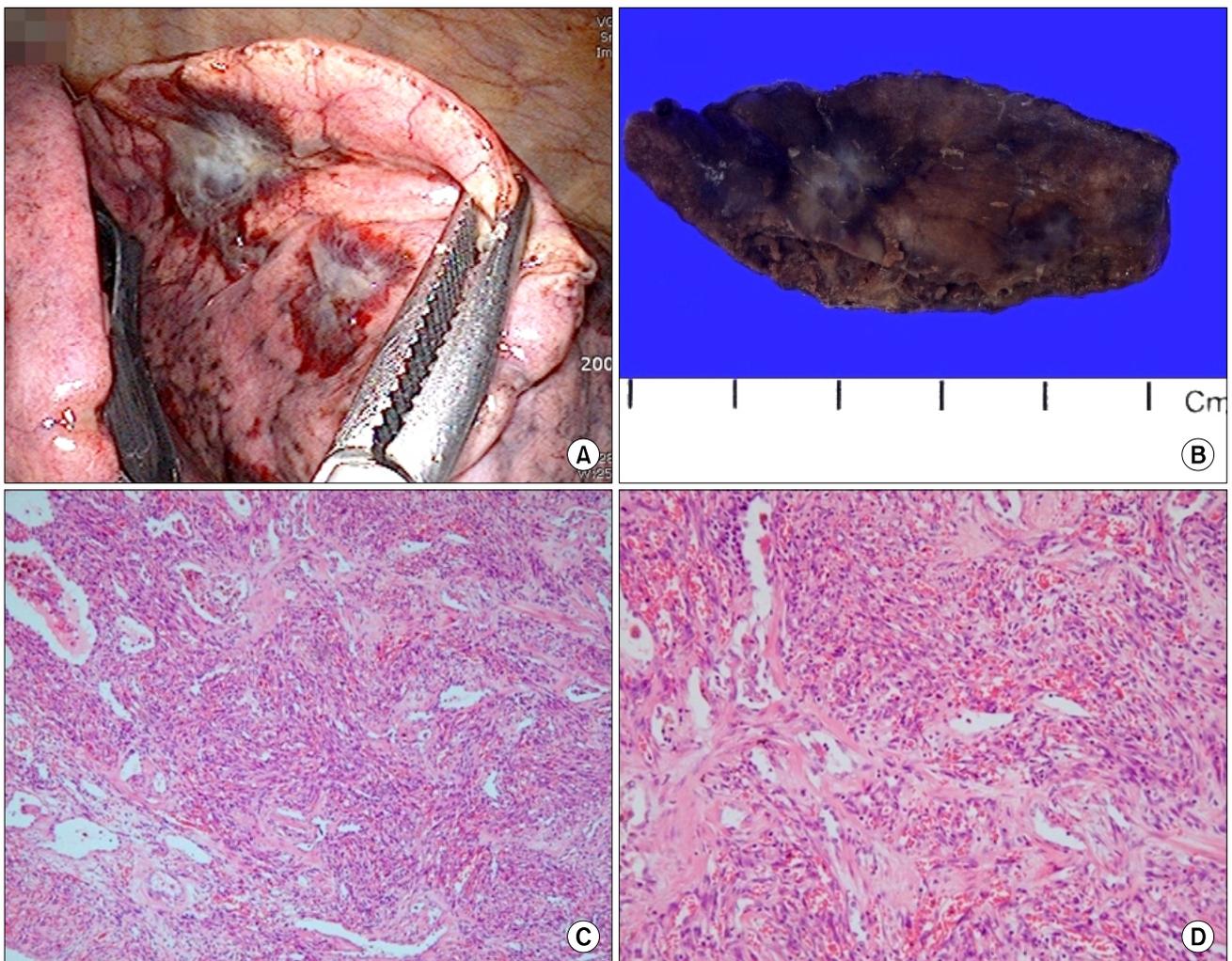


Fig. 3. (A) Video-assisted thoracoscopic biopsy and (B) gross figure of specimen from lingular division, left upper lobe. Microscopic figures of Kaposi's sarcoma showed (C) abnormal spindle cells and hypervascularity (HE stain, $\times 250$) and (D) intracellular hyaline globules (HE stain, $\times 400$).

그 외에 다른 부위에는 특이 소견을 보이지 않았다(Fig. 2).

경과: 폐 이외에 원발병소를 의심할만한 병변을 찾을 수 없어 기관지 내시경적 세척검사와 세침흡인검사를 시행하였으나 병리조직학적인 진단을 내릴 수 있는 충분한 세포검체를 얻을 수 없었다. 이후 진단을 위한 외과적 조직검사를 시행하기로 하였고 입원 후 좌측 폐의 설엽에서 흉강경을 이용한 췌기절제술을 시행하였다.

병리학적 소견: 췌기절제술로 얻어진 6.5×2.2×1.5 cm 크기 폐조직의 육안소견은 정상 폐조직 실질 내에 경계가 불분명한 적갈색의 단단한 결절이 있는 형태였다(Fig. 3). 저배율 사진에서 비정상인 방추세포가 산재해 있었으며, 비정상적이고 불규칙한 모양을 한 다수의 혈관이 관찰되었다. 고배율 사진에서 세포 내 구형의 유리체

들이 관찰되었다. 면역조직화학 염색을 통한 면역표지자 검사에서 CD34(+), human herpesvirus 8 (+), Gomori's methenamine silver (-)를 보였고, 전형적인 카포시육종으로 확인되었다(Fig. 3).

진단 후 경과: 수술적인 진단 후 환자는 합병증 없이 퇴원하였다. 카포시육종의 조직학적인 진단 직후 우선 기준에 투여하던 타크로리무스를 시롤리무스(sirolimus)로 변경하여 투여하였다(Fig. 4). 이후 임상 양상의 호전이 관찰되었으며 추적 6개월째 완전 관해 상태에서 정상 신기능 유지 중이어서 별도의 항암 화학요법은 시행하지 않은 채 지속 관찰 중이다(Fig. 5).

고 찰

저자들은 신장이식 후 피부병변 없이 다발성 폐결절의 형태로 발생한 카포시육종을 진단하고 면역억제치료제 변경 후 이의 호전을 경험하였다. 이는 지금까지 국내에 보고된 폐병변 중심의 카포시육종의 나쁜 임상 경과와는 다른 경험이었기에 본 증례를 보고하게 되었다.

이식 후 면역억제 치료와 동반된 카포시육종의 발병은 마이코페놀레이트나 사이클로스포린에 의한 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)의 증가와 관련이 있을 것으로 추정된다(11). 그러나 기존 면역억제제의 감량이나 중단만으로 카포시육종의 완전 관해는 이루어지지 않는 경우도 있어 별도의 항암 화학요법을 통해 생존율의 향상을 보고한 경우도 있었다(12-14). 그러나 면역억제제의 중단 외에 항암 화학요법의 추가가 어느 정도 장기 생존율의 향상에 도움이 되는지에 대한 뚜렷한 최신의 근거는 아직 없다.

한편 기존 면역억제제를 시롤리무스로 대체한 후 카포시육종의 호전을 기대할 수 있는데, 이는 면역억제효과와 항암효과를 동시에 가지고 있는 시롤리무스 고유의 약리

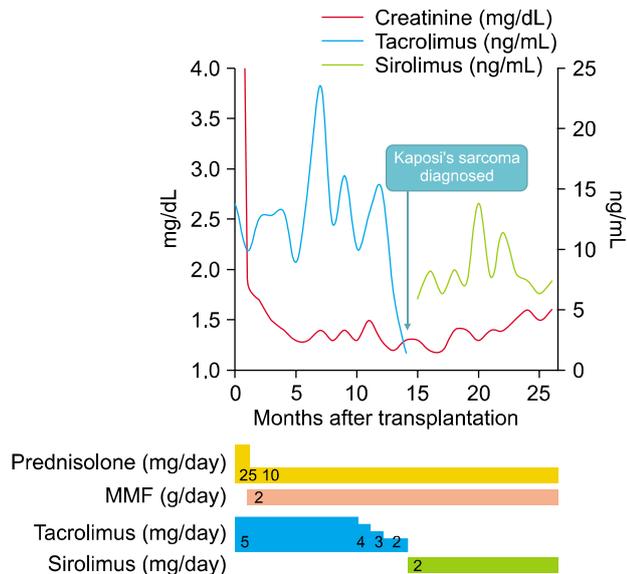


Fig. 4. Immune suppression and clinical course after kidney transplantation.

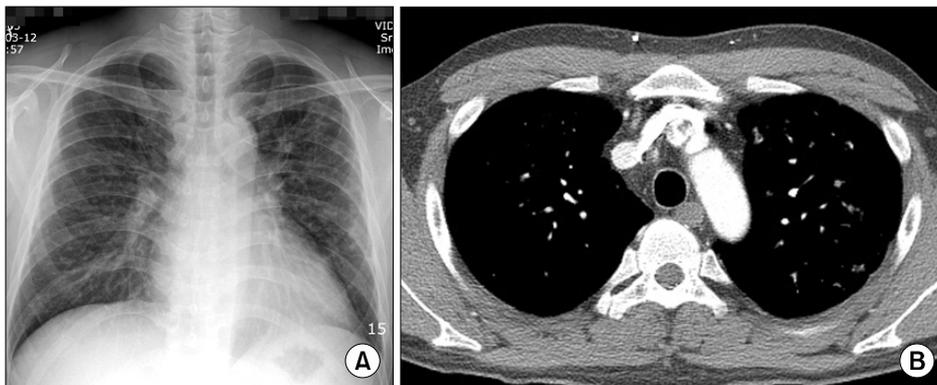


Fig. 5. (A) Sixth month follow-up simple chest radiography and (B) chest computed tomography showed complete remission.

학적 특성에 기인한다. 시롤리무스에 의한 molecular target of rapamycin의 억제제는 인터루킨-2 (interleukin-2)에 의한 T세포의 증식 억제를 통한 거부반응의 감소 외에 종양세포의 증식 억제를 통한 종양의 발생과 전이를 억제하는 효과를 가진다. 또한 혈관내피성장인자의 억제와 kinase insert domain receptor 단백질로 매개되는 혈관내피성장인자에 대한 내피세포의 반응 억제를 통한 항혈관 신생효과 역시 종양의 진행을 억제하는 효과를 나타내는 원인으로 작용한다(15). 아울러 기존 면역억제제를 시롤리무스로 변경하는 경우에서 이식신의 거부반응이 증가하거나 이식신의 기능이 저하된다는 경험적인 근거 또한 없기에 이식 후 발생한 카포시육종에서 시롤리무스로 약제를 변경하는 것은 가장 먼저 고려해야 한다(16). 그러나 카포시육종이 면역억제제의 변경만으로 관해 상태에 도달할 것이란 예상은 무작위비교 임상시험과 같은 강력한 근거를 생성하는 연구 설계를 바탕으로 하고 있지 않다. 또한 실제로 약제 변경만으로 기대하는 치료효과를 거두지 못한 사례가 존재하므로(17), 면역억제제의 변경 후 주의 깊은 경과 관찰과 기대하는 호전에 이르지 못할 경우에 대비한 추가 치료 전략의 준비가 필요하다.

일단 진단이 이루어진 후에는 약제의 변경만으로도 비교적 양호한 경과가 예상되는 카포시육종이지만 피부병변이 동반되지 않은 경우, 임상적인 의심을 하기 어렵고 조직학적 진단이 용이하지 않아 최초 진단에 어려움을 겪을 수 있다. 특히 본 증례와 같이 호흡기를 침범한 경우 진단 후에도 침습적 진단에 따른 이환과 상병의 진행에 따른 호흡부전에 의해 치료의 효과가 나타나기 전에 사망을 경험하는 경우가 흔하다(8,9). 본 증례 또한 다른 기침 등의 호흡기증상 발현은 최종 진단이 이루어지기 1개월 전부터 발생하였으나 바로 진단이 이루어지지 않았다. 단순 흉부촬영을 통해 처음 병변을 발견한 후에도 피부병변이 없어 카포시육종보다는 결핵 또는 타 장기 발생 암의 폐전이를 먼저 의심했었으며, 최초 폐의 세침흡인술을 이용한 조직검사를 통해서도 진단적인 단서를 찾지 못하였다. 이후 흉강경적 조직검사를 통해 진단할 수 있었으며 면역억제제 변경 후 임상적인 호전을 관찰할 수 있었다.

이처럼 신장이식 후 발생하는 카포시육종은 피부병변 없이도 나타날 수 있기에 임상적으로 의심되는 경우 타 질환과의 감별진단을 위해 흉강경을 이용한 조직검사와 같은 적극적인 진단적 접근을 고려하는 것이 필요하며 조기진단 및 치료에 따라 양호한 예후를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Ro H, Kim SM, Kim KW, Hwang YH, Yang JS, Oh KH, et al. Malignancy after kidney transplantation. J Korean Soc Transplant 2006;20:187-92. (노한, 김선문, 김기원, 황영환, 양재석, 오국환, 등. 신이식 후 발생한 악성종양: 단일 기관에서의 37년 발생양상 분석. 대한이식학회지 2006; 20:187-92.)
- 2) Kim JY, Lee J, Lee SE, Kim SH, Choi BS, Moon IS, et al. The type and incidence of malignancy in 1500 renal transplant recipients at Kangnam St. Mary's Hospital. Korean J Med 2007;73:67-75. (김진영, 이주하, 이성은, 김수현, 최범순, 문인성, 등. 신장이식환자에서 발생한 악성종양의 종류와 발병을 양상. 대한내과학회지 2007;73:67-75.)
- 3) Kim HS, Seo YM, Park UJ, Kim HT, Cho WH, Hwang EA, et al. Crude incidence rate of malignancy after kidney transplantation. J Korean Soc Transplant 2010;24:182-6. (김효선, 서영민, 박의준, 김형태, 조원현, 황은아, 등. 면역억제제 노출기간을 고려한 신이식 후 악성종양의 조발생률. 대한이식학회지 2010;24:182-6.)
- 4) Kong JM. Malignancy in renal transplant recipients. J Korean Soc Transplant 2009;23:130-4. (공진민. 신장이식환자의 악성종양. 대한이식학회지 2009;23:130-4.)
- 5) Lee DH, Bae HJ, Kang YK, Bang YJ, Han JS, Kim S, et al. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipient. Korean J Med 1988;34:102-9. (이동호, 배현주, 강윤구, 방영주, 한진석, 김성권, 등. 신장이식 후 발생한 Kaposi 육종. 대한내과학회지 1988;34:102-9.)
- 6) Koh JK, Jung ES, Lee YS, Kang SJ, Kim BK, Kim SM. Multiple Kaposi's sarcoma in the renal transplant patient: a case report. Korean J Pathol 1999;33:1097-101. (고재경, 정은선, 이연수, 강석진, 김병기, 김진무. 신장이식 환자에서 발생한 다발성 Kaposi육종. 대한병리학회지 1999;33:1097-101.)
- 7) Kim JS, Huh KH, Chun EY, Kim SH, Lee MG, Jeon KO, et al. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. J Korean Soc Transplant 2003;17:166-70. (김진수, 허규하, 천은영, 김세훈, 이민걸, 전경욱, 등. 신장이식 후 발생한 Kaposi 육종. 대한이식학회지 2003;17:166-70.)
- 8) Park HS, Kim HH, Choi YJ, Kim YO, Shin KS. A case of pulmonary Kaposi's sarcoma in a patient with renal. J Korean Radiol Soc 1998;38:473-6. (박혜성, 김학희, 최영진, 김영옥, 신경섭. 신이식환자에서 발생한 폐의 Kaposi 육종 1예보고. 대한방사선의학회지 1998;38:473-6.)
- 9) Sung GI, Kim YT, Sung SW, Kim JH. Intrathoracic Kaposi's sarcoma in renal transplant recipient proven by open lung biopsy: a case report. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:338-41. (성기익, 김영태, 성숙환, 김주현. 개흉폐생검으로 확진된 신장이식 후 발생한 흉강내 Kaposi 육종: 1례보고. 대한흉부외과학회지 2000;33:338-41.)
- 10) Kim WJ, Huh WS, Kim JY, Heo DS, Kim YW, Han JS, et al. A case of Kaposi's sarcoma with pulmonary nodules without skin manifestation in renal transplant patient. Korean J Med 1998;54:558-62. (김우진, 허우성, 김재열, 허대석, 김영환, 한진석, 등. 신장이식후 피부병변없이 폐결절로 발현한 Kaposi 육종 1예. 대한내과학회지 1998;54:558-62.)

- 11) Marchiò S, Primo L, Pagano M, Palestro G, Albin A, Veikkola T, et al. Vascular endothelial growth factor-C stimulates the migration and proliferation of Kaposi's sarcoma cells. *J Biol Chem* 1999;274:27617-22.
- 12) Gill PS, Akil B, Colletti P, Rarick M, Loureiro C, Bernstein-Singer M, et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma: clinical findings and results of therapy. *Am J Med* 1989;87:57-61.
- 13) Sloan E, Kumar PN, Pierce PF. Chemotherapy for patients with pulmonary Kaposi's sarcoma: benefit of filgrastim (G-CSF) in supporting dose administration. *South Med J* 1993;86:1219-24.
- 14) Lee SM, Park SY, Kim SJ, Song YS, Song HH, Lee S, et al. A case of Kaposi's sarcoma improved by sirolimus treatment in the kidney transplant recipient. *Korean J Nephrol* 2009;28:82-7. (이승민, 박소연, 김수진, 송영수, 송현호, 이삼열, 등. 신장 이식 후 발생한 Kaposi 육종에서 sirolimus와 vincristine으로 치료한 1예. *대한신장학회지* 2009;28:82-7.)
- 15) Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-23.
- 16) Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients: the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 1:i17-22.
- 17) Descoedres B, Giannini O, Graf T, Steiger J, Mayr M. No effect of sirolimus for kaposi sarcoma in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2006;81:1472-4.