

□ 증 례 □

인터페론 치료로 호전을 보인 재발성 유두종증 1예

부산대학교 의과대학 내과학교실, 이비인후과학교실*

김기욱, 조우현, 정경식, 박혜경, 이준희, 이정욱,
이정현, 김윤성, 이민기, 왕수건*, 박순규

=Abstract=

Recurrent Respiratory Papillomatosis improved by Treatment with Interferon- α

Ki Uk Kim, M.D., Woo Hyun Cho, M.D., Kyung Sik Jung, M.D.,
Hye Kyung Park, M.D., Jun Hee Lee, M.D., Joung Wook Lee, M.D.,
Jung Hyun Lee, M.D., Yun Seong Kim, M.D., Min Ki Lee, M.D.,
Soo Geun Wang, M.D., Soon Kew Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Otolaryngology, College of Medicine,
Pusan National University, Busan, Korea*

Recurrent respiratory papillomatosis(RRP) is a chronic disease that is caused by the human papillomavirus(HPV) type 6 and 11. The most common site of the lesions is the larynx, but papillomas can occur throughout the respiratory and upper gastrointestinal tracts. Frequent recurrence of disease, can result in airway compromise and even death when papillomas either obstruct the airway or spread to the lung parenchyma.

We encountered a case of a recurrent respiratory papillomatosis in a 23-year-old patient, who improved after treatment with interferon- α . The patient with hoarseness, exertional dyspnea, and a productive cough. We report this case with a brief review of the relevant literature. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 54:346-352)

Key words : Papillomatosis, HPV, Interferon- α .

Address for correspondence :

Yun Seong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University,
Ami-dong 1-ga, Seo-gu, Busan, 602-739, Korea

Phone : 051-240-7875 Fax : 051-254-3127 E-mail : yskimdr@yahoo.co.kr

서 론

재발성 호흡기계 유두종증은 조직학적으로 양성인 상피성 종양으로 전 세계적으로 분포하며, 5세 이하의 소아와 20, 30대 성인에서 호발한다¹. 병변은 주로 후두에 국한되어 있으나, 성인의 경우에는 16%의 환자들이 후두 이외의 병변을 보인다. 예를 들어, 이 등²이 세기관지에 발생한 유두종 1예를 보고한 바 있으며, 이 등³이 기관내의 다발성 유두종증 1예를 보고하였다. 그러나, 본 예에서는 후두 뿐 아니라 기관, 폐실질까지 재발, 확장된 경우로 이와 같은 경우는 매우 드문 예이다.

1923년 Ullmann⁴은 어느 소아의 후두에 발생한 유두종을 자신의 팔에 접종하여 90일 후에 유두종이 발생하는 것을 발견함으로써, 감염원의 전이에 의한 가능성을 보여주었으며, 이후 Papovavirus 과에 속하는 Human papilloma virus(HPV)가 원인균으로 밝혀졌다. 감염경로는 소아의 경우 HPV에 감염된 산모로부터 태아에게 전파되며, 성인의 경우 성적 접촉과 관련이 있다고 한다¹.

재발성 객혈, 만성 감염, 기관 폐쇄로 인한 무기폐, 폐농양, 기관지 확장증 등의 임상적 특징을 가지는 유두종증은 자연적으로 소실되기도 하나 일부에서는 절제 후 재발하거나 새로운 병변이 발생하여 수술과 함께 보조적 치료를 요하기도 한다. 저자들은 후두 유두종으로 수차례 수술을 시행하였으나 후두, 기관, 기관지 및 폐실질에서 재발 및 새로 발생한 유두종증이 interferon- α 치료 후 호전된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남자, 23세

주 소 : 운동성 호흡곤란, 객담, 기침

현병력 : 5세에 후두 유두종으로 진단받고 수술을 받은 후 재발할 때마다 수술 및 레이저 치료를 받

았던 환자로, 내원 3년 전부터 재발 소견은 보이지 않았다. 이후 내원 1년 전부터 운동시 심해지는 호흡곤란과 기침, 객담, 애성이 있었으나 치료없이 지내다, 증상 악화되어 타 병원에서 시행한 흉부 방사선 검사상 양측 폐야에 다발성 결절, 반점상 침윤(patchy opacity)이 보여 본원 내원하였다.

과거력 : 5세에 후두 유두종 진단받고 수술 받은 병력 있으며, 20세까지 재발시마다 수술 및 레이저 치료를 시행받았다.

가족력 : 특이 사항 없음.

흡연력 : 없음.

진찰 소견 : 내원시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수는 분당 78회, 호흡수는 분당 20회이었으며 체온은 36℃이었다. 흉부 청진상 경부 및 전흉부에 천음이 들렸고 전반적으로 호흡음은 감소되어 있었다.

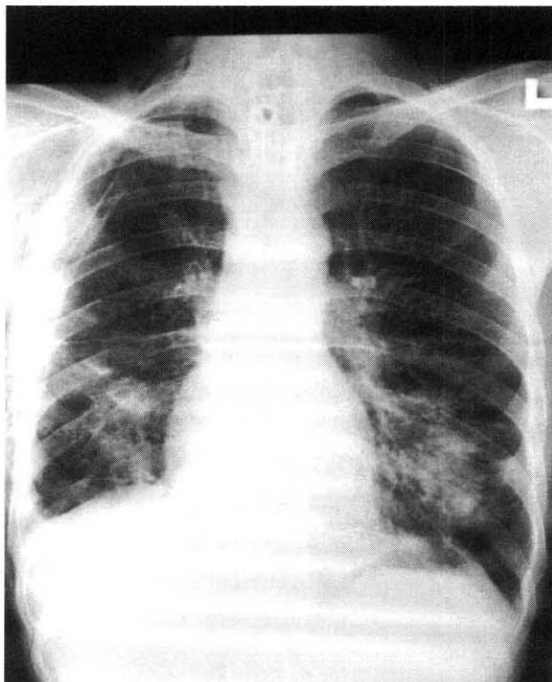


Fig. 1. Chest radiograph shows multiple nodular opacities and cavitary lesions on both lower lung fields, especially left lobe.

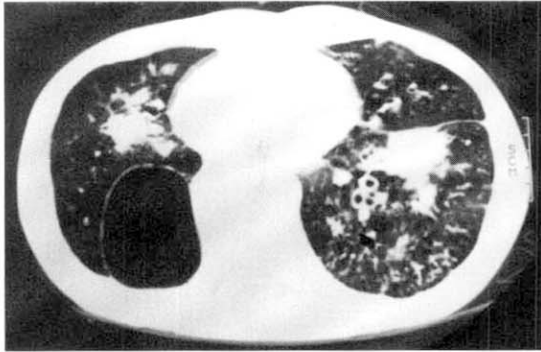


Fig. 2. Chest CT shows parenchymal masses associated with bronchiectasis and bulla.

복부 검사상 정상 소견을 보였으며 사지검사상 특이 소견은 보이지 않았다.

검사실 소견 : 입원당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 $13,130/\text{mm}^3$ (호중구 68.1%, 림프구 26.7%, 단핵구 4.9%), 혈색소 13.3 g/dL, 헤마토크릿 41.2%, 혈소판 $426,000/\text{mm}^3$ 이었고, 적혈구침강속도는 47 mm/hr 이었다. 혈청 생화학검사상 AST/ALT 20/25 IU/L, ALP/LDH 256/353 IU/L, total bilirubin 0.62 mg/dL, total protein 8.2 g/dL, albumin 3.8 g/dL, BUN 8 mg/dL, creatinine 0.8 mg/dL, uric acid 4.5 mg/dL, total cholesterol 150 mg/dL, calcium 9.3 mg/dL, phosphorus 5.0 mg/dL이었으며, 소변 검사는 정상이었다. 동맥혈 검사는 pH 7.34, PaO_2 45.6 mmHg, PaCO_2 58.2 mmHg, SaO_2 77.4%로 저산소혈증, 과이산화탄소혈증을 보였다. 폐기능 검사상 FVC 1.76 L (예측치의 33%), FEV_1 0.70 L (예측치의 16%), FEV_1/FVC 40%로 중증의 폐쇄성 폐질환 소견을 보였다. 흉부 방사선학적 소견 : 내원 당시 시행한 단순 흉부 X-선 검사상 양측 폐야, 특히 하엽으로 다발성의 결절과 반점상 침윤(patchy opacity)이 보였다(Fig. 1). 흉부 전산화단층촬영영상 기관의 다발성 폴립양 종괴들과, 폐실질의 종괴들이 기관지확장증, 기포(bulla)와 동반되어 있었다(Fig. 2).



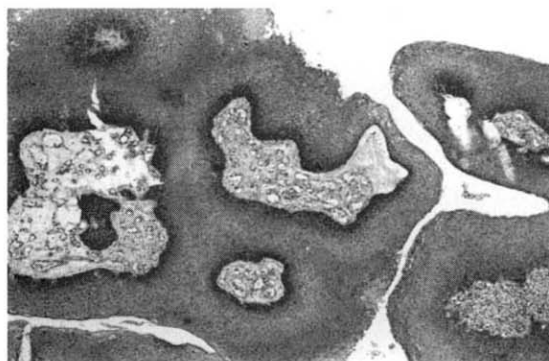
Fig. 3. Fiberoptic bronchoscopy shows a lobulated polypoid mass on the trachea.

기관지 내시경 소견 : 우측 성문부에 크게 돌출된 점막하 종양이 관찰되었고, 후두개에도 돌출되어 있는 종양이 관찰되었다. 성대 하방 3 cm 부위의 기관 후벽에서 기관 내경을 90% 차지하는 유두모양의 점막성 종양이 보였다(Fig. 3). 전측벽에서도 2개의 작은 점막성 폴립양종괴가 관찰되었으며 우측 주기관지를 완전히 폐쇄하는 점막성 종괴가 관찰되었다.

병리 조직학적 소견 : 기관지 내시경 생검 조직 검사상 유두모양의 돌기들과 중심부의 혈관핵이 관찰되었으며 유두모양의 돌기들은 전체적으로 중층 편평 상피로 덮혀 있으면서 일부에서 koilocytotic atypia를 동반하고 있었다(Fig. 4). 조직 표본에서 추출한 DNA검사상 HPV가 검출되었으나 정확한 typing은 되지 않았다. Video-assisted thoracoscopic surgery(VATS)로 시행한 생검 조직 검사상 폐실질의 조직도 같은 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 기도의 확보를 위해 기관절개술을 시행하였다. 이후 타병원에서 전신 마취하에 경직성 기관지내시경을 통해 경직성튜브와 겸자를 이

A



B

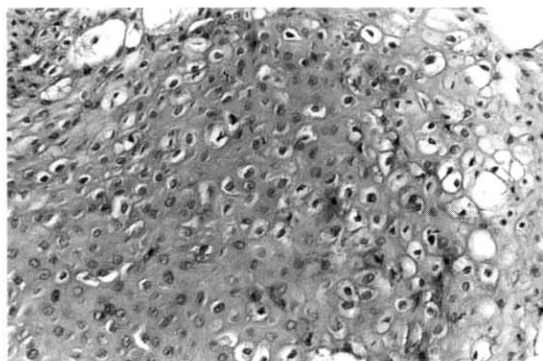


Fig. 4. Tracheal biopsy shows papillary growth of a tumor with a fibrovascular core in the squamous papilloma of the trachea (H & E, (A) x40, (B) x100).



Fig. 5. Chest radiograph after treatment with interferon- α for 2 months shows improved patchy opacity on both lower lung compared with a previous film.

용하여 기관내 종양을 제거하였고, 우측 주기판지의 종양을 제거한 후 10mm Dumon 스텐트를 우측 주기판지에 삽입하였다. 성문부의 종양은 본원 이비인후과에서 CO₂ 레이저를 이용한 후두미세수술법으로 제거하였다. 보조적인 치료로 1개월간 interferon- α 600만 IU를 주 3회 근주하였고, 3개월간 300만 IU를 주 3회 근주하였다. 이후 자각 증상과 흉부 방사선 소견이 호전되었으며(Fig. 5), 폐기능 검사상 폐활량과 유량 기량 곡선의 호전을 보였다. 이후 8개월간의 주 2회 interferon- α 300만 IU 근주를 종결한 후 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

재발성 호흡기계 유두종증은 발생연령과 여러 가지 임상적인 특징들의 차이를 기준으로 소아형과 성인형으로 분류되는데, 소아형은 다발성 분포, 급속한 성장을 보이고 재발율이 매우 높으며 간혹 자연소멸을 한다고 알려져 있다. 성인형은 어느 연령층에서도 발병할 수 있으나 20, 30대 성인에서 주로 발생하고 단발성으로 발생하며 성장이 빠르지 않고 치료후의 재발율도 낮은 것이 특징이다⁵.

후두 이외의 호흡기계에서 발생하는 유두종 혹은 유두종증은 드물며, 국내에서도 기관지나 세기관지에 발생한 유두종 혹은 유두종증이 4예 정도 보고된 바 있으나 본 예와 같이 폐실질까지 전파된 경우는 보고된 바 없었다.

병인은 HPV의 감염에 의한 것으로, HPV가 손상된 기저상피세포로 침투하여 잠복감염상태로 존재하다가 바이러스 복제시 상피세포의 정상적인 성장을 방해하여 세포변성을 일으키고, 변성된 상피세포들은 증식하여 유두종을 형성하게 된다.

HPV DNA는 유두종 인접 부위의 정상으로 보이는 점막에서도 발견되는데 이는 수술적 제거 후의 재발과 관련이 있는 것으로 보인다⁶. 기도에서 가장 흔히 발견되는 HPV는 type 6, 11이며, type 11에 감염된 소아들은 기도폐쇄가 경과 중에 더 빨리 발생하며, 폐실질로 전파되는 경우도 더 많다고 한다. 폐실질로 전파된 본 증례의 경우 in situ hybridization 으로 HPV DNA는 발견되었으나 type은 확인할 수 없었다.

임상증상은 애성, 천음, 빈호흡, 기침, 객담 등이 있으며, 과거력상 후두 유두종이 있으면서, 기침, 객혈, 객담, 호흡 곤란등의 증상이 보일 때 폐침범을 의심할 수 있다⁷. 본 증례의 경우 환자는 5세때 후두 유두종으로 수술적 치료를 받았으며 호흡곤란과 객담, 기침 등의 증상을 보여 내원하여 후두, 기관, 기관지와 함께 폐실질까지 침범한 유두종으로 진단된 증례였다.

방사선 소견은 흉부 X-선과 컴퓨터 단층 촬영상 다양한 크기의 소결절과 공동을 볼 수 있으며 폐침범의 합병증으로 기류(pneumatocele)를 볼 수 있다. 본 증례에서도 기관지 확장증과 기포 및 다발성의 소결절이 기관과 폐실질의 폴립양종괴와 함께 발견되었다.

호흡기계 유두종증의 진단은 대부분의 경우 기관지 내시경 검사하에 생검 조직 검사로 확진할 수 있으며 병리학적 소견은 혈관을 포함한 결체

조직의 중심부를 종종 편평 상피가 둘러싸고 있으며, 각화이상증(dyskeratosis), koilocytosis가 발견되기도 한다¹.

재발성 유두종증의 일차적인 치료방법은 수술이다. 그러나 유두종 자체가 재발율이 매우 높으며 성문 하부, 기관 및 기관지 등 접근하기 어려운 위치에 발생하여 수술적 치료로 완전히 제거하기 어렵고, 수술로 제거할 경우 호흡기 점막에 퍼져 병소가 확산될 위험성이 있다. 따라서 수술적 치료 외에 소작술, 초음파, 냉동수술등이 이용되었으나, 그 효과에는 논란이 많으며 최근에는 보조적 치료로 interferon- α ¹⁸⁻¹⁰와 ribavirin, acyclovir등의 항바이러스제와 cidofovir¹¹를 병내내 주사하는 방법등이 시도되고 있다.

보조적 치료를 시행하는 기준은 논란이 있으나, 일반적으로 1년에 4번 이상 수술이 필요한 경우, 원위부에 다발성으로 침범한 경우, 빠른 재발로 폐색을 초래하는 경우 등이 기준에 해당한다¹⁰.

이 중 interferon- α 는 가장 흔히 이용되는 보조적 치료제로 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았으나, 바이러스 증식을 억제하는 protein kinase와 endonuclease의 생산을 증가시킴으로써 숙주의 면역 반응을 조절하는 것으로 알려져 있다^{18,12}.

Leventhal 등⁸에 의하면 수술후 28일간 interferon- α 500만 IU/m², 이후 5개월간 동량으로 주 3회 치료했을 때 수술후 유두종의 성장을 늦추는데 효과가 있다고 보고하였다. Deunas 등¹³은 재발성 유두종증에서 첫 1개월간 600만 IU 주 3회, 다음 3개월간 300만 IU 주 3회, 이후 8개월간 300만 IU 주 2회로 치료했을 때 89%에서 재발이 없었으며, 재발하는 경우에도 빈도의 감소를 보였다고 보고하였다. 저자들은 Deunas 등이 시행한 방법을 따라 치료하였고, 이후 임상증상과 방사선학적 소견의 호전을 보였다. Interferon- α 의 부작용으로는 발열, 오한, 두통, 근육통등의 급성 반응이 발생할 수 있는데, 이는 장기적 치료로 감소될 수 있고

acetaminophen로 호전을 보인다. 그외 간기능의 악화, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 발진, 전신 소양감, 탈모등의 부작용이 나타날 수 있으나, 본 중례에서는 이와 같은 부작용이 나타나지 않았다. 이후 지속적인 경과 관찰이 요구되지만, 저자들이 경험한 환자와 같이 빈번한 재발을 보이며 후두부 외에 세기관지와 폐실질을 침범한 다발성 유두종증 환자에게 interferon- α 는 효과적인 보조적 치료법의 하나라고 생각된다.

요 약

저자들은 호흡곤란, 객담, 기침을 주소로 내원한 23세 남자환자에서 기관지 내시경 및 VATS로 시행한 조직검사상 후두와 함께 기관, 기관지 및 폐실질을 침범한 유두종증으로 진단받고 interferon- α 치료 후 호전을 보인 재발성 호흡기계 유두종증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Shykhon M, Kuo M, Pearman K. Recurrent respiratory papillomatosis. Clin Otolaryngol 2002;27:237-3.
2. 이상학, 김치홍, 문화식, 송정섭, 박성학, 장은덕. 세기관지 유두종 1예. 결핵 및 호흡기 질환 1996;43(5):792-7
3. 이승룡, 김제형, 권영환, 이소라, 이상엽, 이신행 등. 상기도 폐색을 초래한 기관내 다발성 유두종증 1예. 결핵 및 호흡기 질환 1998;45(4):876-81
4. Ullmann EV. On the aetiology of the laryngeal papilloma. ACTA Otolaryngologica 1923; 5:317.
5. Pransky SM, Brewster DF, Magit AE, Kearns DB. Clinical update on 10 children

treated with intralesional cidofovir injections for severe recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1239-43.

6. Green GE, Bauman NM, Smith RH. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. Otolaryngol Clin North Am 2000;33:187-207.
7. Blackledge FA, Anand VK. Tracheobronchial extension of recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109: 812-8.
8. Leventhal BG, Kashima HK, Weck PW, Mounts P, Whisnant JK, Clark KL, et al. Randomized surgical adjuvant trial of interferon alfa-n1 in recurrent papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988; 114:1163-9.
9. Leventhal BG, Kashima HK, Mounts P, Thurmond L, Chapman S, Buckley S, et al. Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-N1. Papilloma Study Group. N Engl J Med 1991;325:613-7.
10. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: current diagnosis and treatment. Otolaryngol Clin North Am 2000;33:1127-42
11. Dancy DR, Chamberlain DW, Krajden M, Palefsky J, Alberti PW, Downey GP. Successful treatment of juvenile laryngeal papillomatosis-related multicystic lung disease with cidofovir: case report and review of the literature. Chest. 2000;118:1210-4.
12. Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AL, Grundfast KM, Ruben RJ, Price KN.

- Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. Results of a multicenter randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319:401-7.
13. Deunas L, Alcantud V, Alvarez F, Arteaga J, Benitez A, Bopuza M, et al. Use of interferon-alpha in laryngeal papillomatosis: eight years of the Cuban national programme. *J Laryngol Otol* 1997;111:134-40.
-