

호지킨병 초기에 주증상으로 발현된 거대세포바이러스 유발 위궤양

원광대학교 의과대학 내과학교실

황의태 · 이준영 · 정진수 · 이재훈 · 최창수 · 김태현 · 최석채

Cytomegalovirus Induced Gastric Ulcer as a Principal Manifestation in the Initial Stage of Hodgkin's Disease

Eui Tae Hwang, M.D., Jun Young Lee, M.D., Jin Soo Chung, M.D., Jae Hoon Lee, M.D.,
Chang Soo Choi, M.D., Tae Hyeon Kim, M.D., and Suck Chei Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Cytomegalovirus (CMV) is an important cause of opportunistic infection in immunocompromised patients. CMV infection occurs as a result of the cell-mediated immunity change in lymphoma patients. Although CMV can cause ulceration anywhere in the gastrointestinal (GI) tract in immunocompromised patients, only a few case reports about CMV GI infection in malignant lymphoma have been documented in literature. Furthermore, it was rare that CMV gastric ulcer with massive bleeding presented as an initial manifestation in a patient who has been not diagnosed lymphoma. We report a case of CMV induced gastric ulcer as an initial manifestation in patient with Hodgkin's disease. (Korean J Gastroenterol 2009;54:117-122)

Key Words: Cytomegalovirus (CMV); Hodgkin disease; Stomach ulcer

서 론

거대세포바이러스(Cytomegalovirus, CMV)는 이중나선 DNA 구조로 헤르페스(Herpes) 바이러스군에 속하며, 1956년 처음으로 기술된 이후 전 세계적으로 발병하며, 주로 면역억제 상태에서 증상이 발생한다.¹ 최근에는 후천 면역결핍증, 장기이식, 항암 치료 및 스테로이드 치료 등에 의한 면역기능저하 환자의 증가와 면역기능이 정상임에도 불구하고 CMV에 의한 중증 감염이 보고되고 있어 CMV에 대한 관심이 증대되고 있다.^{1,2}

CMV는 장기이식 환자에서 합병되는 가장 흔한 바이러스 병원체이며, 후천 면역결핍증 환자에서도 매우 중요한 원인

균이나 악성 림프종에서는 비교적 발생이 드물다.³ 악성 림프종 환자에서 발생하는 CMV 감염은 폐렴이 가장 흔하며, 장염, 망막염, 뇌수막염, 부비동염, 담관염 등이 종종 보고되고 있으나, 출혈을 동반한 위장관 질환은 흔치 않다.^{3,4}

저자들은 토혈과 흑색변을 주소로 내원한 환자에서 CMV 감염을 동반한 위궤양을 확진하였고, 치료 5개월 후 추적관찰 중 호지킨병으로 진단된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

70세 남자가 내원 1주 전부터 지속되는 흑색변과 내원 당

접수: 2009년 2월 23일, 승인: 2009년 2월 27일
연락처: 최석채, 570-711, 전북 익산시 신용동 344-2
원광대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (063) 859-2670, Fax: (063) 855-2025
E-mail: medcsc@wmc.wonkwang.ac.kr

* 본 연구는 2007년도 원광대학교 교내연구비 일부 지원에 의하여 연구되었음.

Correspondence to: Suck Chei Choi, M.D.
Department of Internal Medicine, Wonkwang University College of Medicine, 344-2, Sinyong-dong, Iksan 570-711, Korea
Tel: +82-63-859-2670, Fax: +82-63-855-2025
E-mail: medcsc@wmc.wonkwang.ac.kr

일 새벽에 발생한 토혈을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 전까지 비교적 건강한 상태였고, 10년 전부터 당뇨를 진단받아 투약 중이었다. 40갑년의 흡연력이 있었고, 음주력 및 가족력은 특이사항이 없었다. 내원 당시 토혈은 멈춘 상태였고, 현기증 호소 외에 체중감소, 발열 등의 증상은 없었다.

내원 당시 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 110회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C였으며, 급성 병색을 보였다. 전신 신체검진 소견에서 결막은 창백하였고, 경부 림프절 비대는 없었다. 흉부 청진에서 특이소견은 없었고, 복부 진찰에서 상복부 압통과 경도의 비장종대가 있었으나 간 비대는 관찰되지 않았다. 사지 진찰에서 무통의 양측 서혜부 림프절 비대가 있었다.

말초혈액검사에서 백혈구 11,470/mm³, 혈색소 6.5 g/dL, 헤마토크릿 19.1%, 혈소판 210,000/mm³이었고, 생화학검사에서 총 단백 5.0 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, AST 26 IU/L, ALT 31 IU/L, ALP 468 IU/L, BUN 41 mg/dL, Cr 1.1 mg/dL였고, 응고검사는 정상이었다. 혈청 면

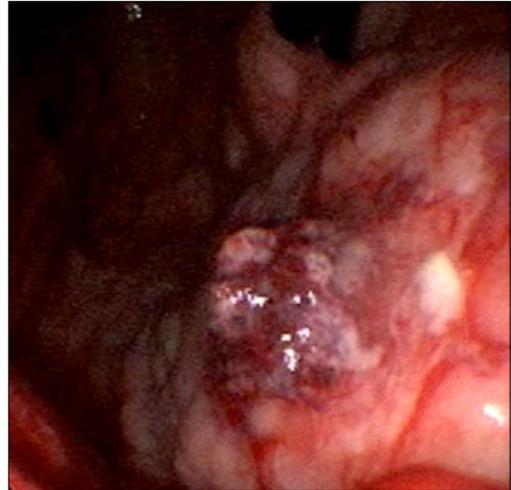


Fig. 1. Initial endoscopic finding of gastric lesion. On the cardia, large adherent dark blood clot covered ulcer with dirty base and protruding exposed vessel was seen.

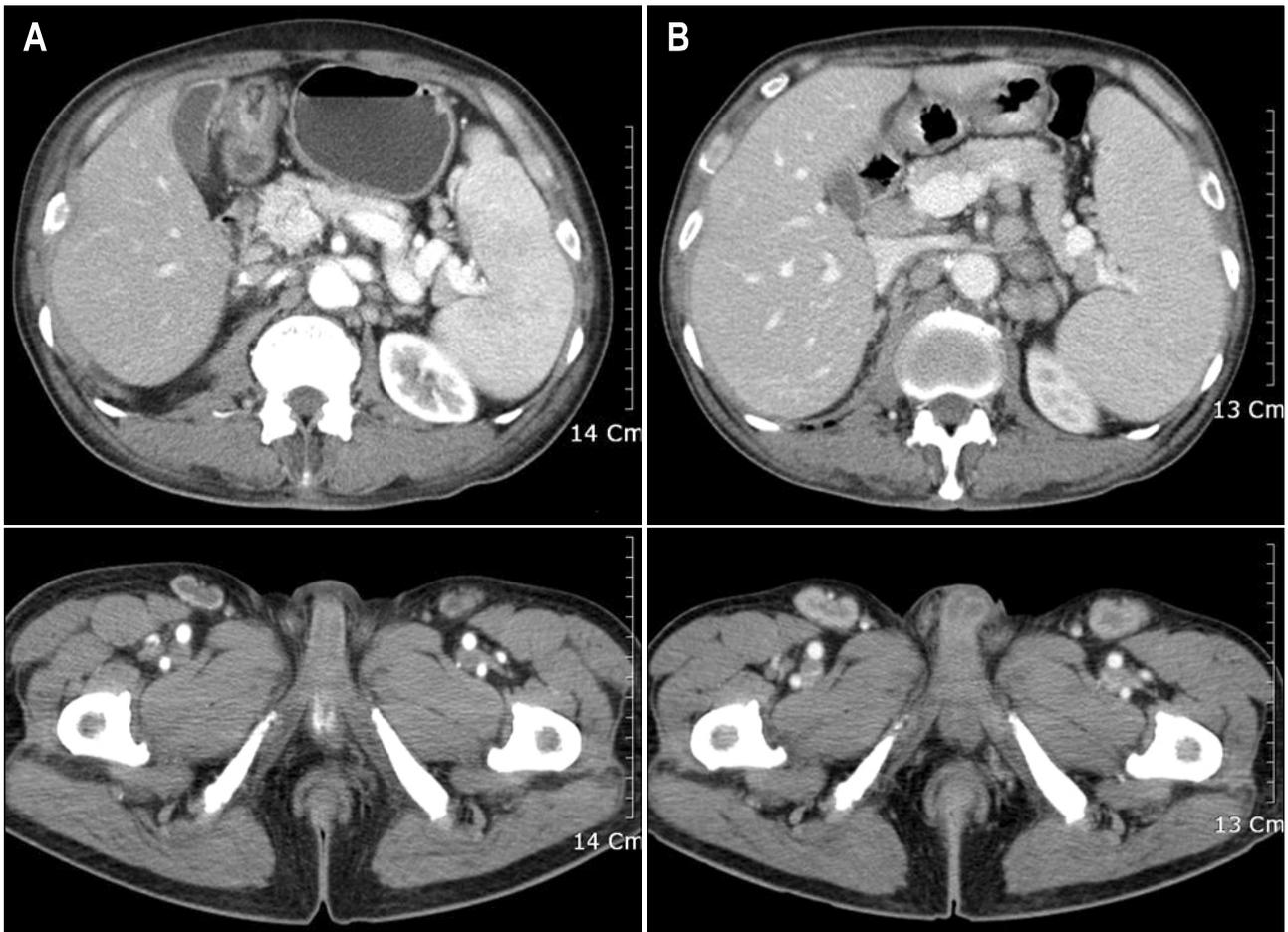


Fig. 2. Computed tomography findings. (A) About 1 cm-sized enlarged paraortic lymph nodes and 2-3 cm-sized large inguinal lymph nodes with mild splenomegaly were seen on initial computed tomography. (B) On the fifth month after initial study, markedly enlarged intraabdominal and inguinal lymph nodes with apparent splenomegaly were seen.

역검사에서 anti-HBs 양성 외에 HBsAg, anti-HCV, anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV), VDRL, Antinuclear antibody, CMV IgM, CMV antigenemia는 모두 음성이었고, 면역글로불린은 IgG 1,314 mg/dL, IgA 456 mg/dL, IgM 104 mg/dL, IgE 124 IU/mL으로 IgE의 경한 상승 외에 특이소견은 보이지 않았다. 단순 흉부 방사선촬영과 복부 방사선촬영에서 특이소견은 없었다.

내원 당일 시행한 상부 위장관 내시경에서 위분문부에 응혈을 동반한 궤양과 주변 점막의 부종과 비후가 관찰되었다 (Fig. 1). 에피네프린과 에탄올을 이용하여 지혈술을 시행하였고, 재출혈 가능성으로 조직 생검은 시행하지 않았다. 제산제와 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 투

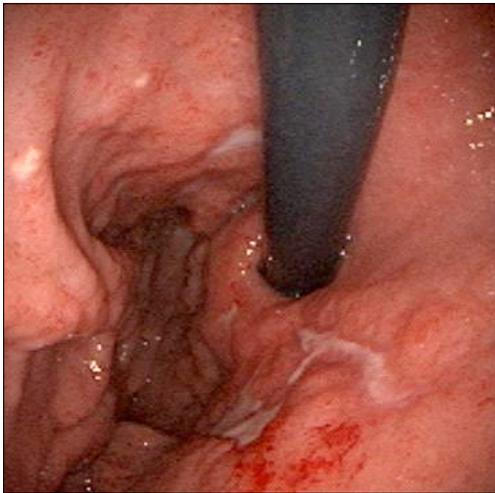


Fig. 3. An endoscopic finding on the tenth hospital day. Whitish exudate covered geographic shaped ulcer was seen.

여하였고, *Helicobacter pylori* 검사는 음성이었다.

내원 8일째 서혜부 림프절 비대 및 위궤양에 대한 평가를 위해 복부 컴퓨터단층촬영을 하였고, 비장 종대와 함께 대동맥 주변과 장간막 및 서혜부에 직경 1 cm 전후의 림프절 비대 소견이 관찰되었다(Fig. 2A). 내원 10일째 시행한 내시경 검사에서 전에 관찰되었던 출혈 부위 주위로 비교적 변연이 뚜렷한 지도상의 다발 궤양과 인접 점막의 발적 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 궤양은 내원 2일째, 3일째 관찰된 소견에 비해 호전된 상태였으며, 조직 생검을 시행하였다. 조직 생검 결과 H&E (Hematoxylin and Eosin) 염색에서 CMV 핵내 봉입체가 발견되었고(Fig. 4A), CMV 항원에 대한 면역조직화학염색에서 양성반응을 보였다(Fig. 4B).

복부 및 서혜부 림프절 비대 소견과 CMV 감염을 근거로 악성 종양 의심하에 내원 14일째 우측 서혜부 림프절 절제 생검을 시행하였으나, 반응성 림프구양 증식증으로 진단되었으며, CD 15 (LeuM-1), CD 30 (Ki-1) 등 림프종 염색 표지자와 CMV에 대한 면역조직화학염색이 모두 음성소견이었다. 환자는 제산제와 PPI 치료 후에 시행한 상부 위장관 내시경에서 호전상태를 보여 내원 20일째 퇴원하였으며, 4달 후 외래에서 시행한 내시경에서 치유된 궤양을 관찰할 수 있었다(Fig. 5).

외래 추적관찰 5달째, 환자는 식욕부진, 발열, 오한, 야간의 식은땀, 전신 위약감 등의 증상과 체중감소로 외래를 방문하였고, 과거 관찰되지 않던 경부 림프절 비대가 관찰되었다. 복부 컴퓨터단층촬영에서 과거에 비해 비장 종대가 심해졌으며, 복부 및 서혜부 림프절 비대도 증가되어 있었다(Fig. 2B). 악성 종양의 의심하에 우측 쇄골상부 림프절 절제생검을 실시하였고, 호지킨병이 진단되어 항암치료 후 추

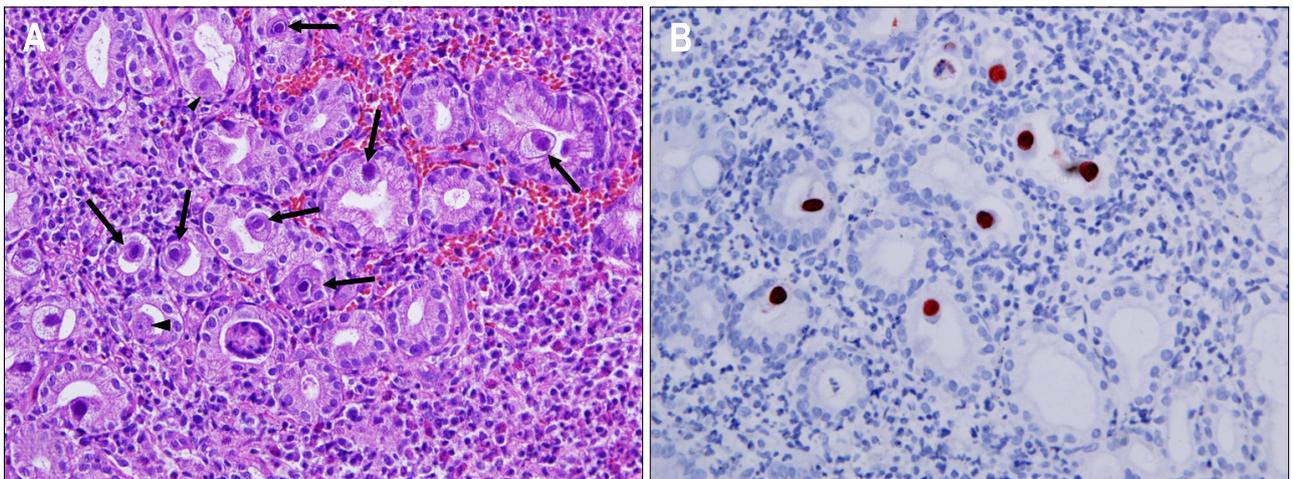


Fig. 4. Microscopic findings of biopsy specimen obtained from base of ulcer. (A) Typical multiple cytomegalic cells with characteristic intranuclear (arrow) and intracytoplasmic (arrow head) inclusion bodies surrounded by a clear halo ("owl's eye" effect) were noted (H&E stain, ×400). (B) Immunohistochemical stain with monoclonal antibody showed positive reaction for CMV antigen.

적 관찰 중이다(Fig. 6).

고 찰

혈액종양 환자에서 바이러스 감염은 사망률 또는 이환율, 발병에 있어 연관성이 있으며, 호지킨병의 경우 림프구 세포분화 과정에서 헤르페스 바이러스의 일종인 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus)의 감염이 발생 원인으로 알려져 있고, 발생 지역 및 호지킨병의 아형에 따라 20-80%까지 다양한 양성률을 보이고 있다.⁴ 또한 바이러스 감염은 혈액종양 환자에서 다양한 증상을 발생시키는 병원체로, 이 중 CMV는 단순포진바이러스(Herpes simplex virus), 수두-대상포진바이러스(Varicella-zoster virus), 호흡기세포융합바이러

스(Respiratory syncytial virus), 인플루엔자와 더불어 주요 기회감염 병원체로 알려져 있다.^{4,5}

림프종은 전형적인 B증상이 환자의 1/3에서만 나타나고, 일반적인 혈액검사에서 특징적인 소견이 없기에 진단 시 조직검사로 확진하며, 조직검사에서도 림프종과 반응 림프구 양 증식증을 보이는 림프종 유사 질환과의 감별이 어려워, 정기적인 추적관찰 및 반복적인 조직검사가 권장되고 있다. 이번 증례의 경우, 신체검사와 컴퓨터 단층 촬영 결과를 토대로 내원 시부터 보였던 림프절 비대는 호지킨병 초기의 림프절 비대로 생각되며, 전형적인 증상이 없었고 조직 생검에서 양성 증식증을 보였으나, 임상적으로 악성질환의 의심되어 지속적인 외래 추적관찰을 통해 증상 발생과 함께 림프종을 진단할 수 있었다.

CMV는 사람에게 흔한 바이러스 감염원으로 주산기부터 성인기까지 전 연령층에서 감염이 가능하며, 숙주의 면역 상태에 따라 임상양상과 병인에 차이를 보인다. 정상면역상태를 가지고 있는 경우 대부분의 일차감염은 외부에서 침범한 바이러스에 의하며, 무증상이거나 경한 단핵구 증식양 증후군(mononucleosis-like syndrome)으로 나타나며, 모든 일차감염은 비증식 상태인 잠복기로 접어든다.⁶ 이러한 잠복기 상태에서 세포독성 T림프구와 자연살상세포 등 숙주 방어기전 세포의 감소로 인한 세포매개면역 저하를 통해 CMV가 재활성화되어 문제를 일으킨다.⁷ 현재까지 국내 보고된 문헌 중 세포매개면역 저하와 관련된 악성림프종 환자에서 CMV의 위장관 침범의 보고는 1예가 있으나, 이는 호지킨병보다 약 8배 정도 발생빈도가 높은 비호지킨 림프종 환자에서 항암치료 과정 중에 발생한 증례였다.⁸ 이번 증례의 경우 처음 내원 당시 명확한 세포매개면역 저하의 소견을 찾을 수 없었다.

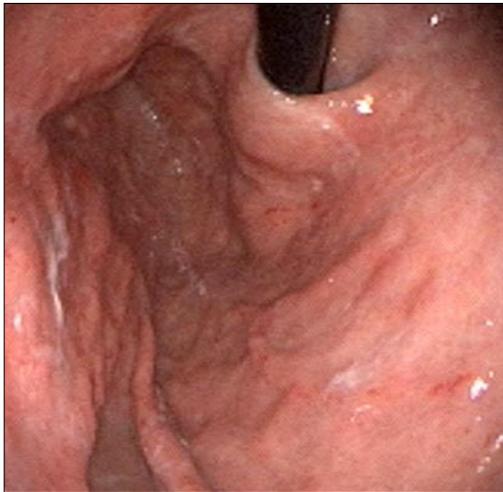


Fig. 5. An endoscopic finding on the four months after discharge. Completely healed previously noted cardia ulcer was seen.

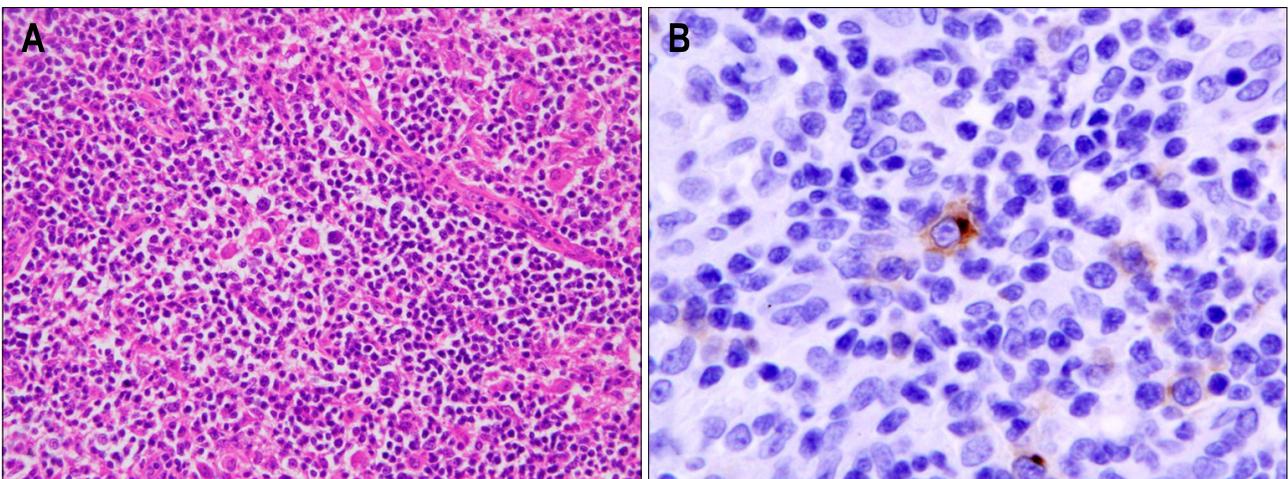


Fig. 6. Microscopic findings of excisional biopsy specimen obtained from right supraclavicular lymph node. (A) Reed-Sternberg cell with lymphocyte-rich background was noted (H&E stain, $\times 400$). (B) Immunohistochemical stain for CD30 showed positive reaction.

CMV는 잠복기와 재활성화의 과정을 거치기에 조직이나 체액 등에서 CMV를 동정하였을 때, CMV 위장관 감염이 바이러스의 원발 감염인지, 이전의 손상된 조직에 이차적으로 감염된 것인지에 대한 논란이 있으며, 현재까지 CMV 위장관 질환에 대한 명확한 진단 기준은 마련되지 않았다. 하지만 여러 문헌에서 CMV 위장관 질환의 정의로 내시경 조직 생검이나 배양을 통한 CMV 동정, 즉 CMV 감염의 증거와 내시경 점막 병변 및 동반된 위장관 증상을 기준으로 삼고 있다.^{9,10} 그 밖에 바이러스 봉입체가 없는 점막에서도 CMV에 의한 혈관염이 발생한다는 점과 면역저하자에서 보존 치료에 효과가 없는 경우 항바이러스제에 호전을 보이며, 중단 시 재발이 가능하다는 점이 CMV가 위장관 질환의 실질적인 병원체라는 증거로 제시되고 있다.^{7,11} CMV가 위장관 질환을 일으키는 기전으로는 주로 혈관 내피세포와 기질세포에 침입하여 혈관염을 일으키고, 조직괴사를 유발하며, 혈관폐쇄로 인한 허혈 점막 손상을 일으킨다고 알려져 있다.^{2,11} 하지만 Yokose 등¹²은 조직학적으로 혈관염이 발견되지 않는 우연히 발견된 CMV 감염에서도 CMV는 급성 위점막 병변 발병에 있어 중요한 역할을 한다고 강조하였다. 이번 증례의 경우 특별한 위궤양 유발인자가 없었고, 다른 위 조직에서 동정되지 않은 CMV가 궤양 주위에서 다발적으로 동정되었으며, 내시경 급성 위점막 병변 및 상부위장관 증상이 있었기에 CMV 감염에 의한 위궤양으로 생각할 수 있었다.

CMV의 위장관 감염은 구강부터 직장까지 어느 부위에서도 발생 가능하나 대장이 가장 흔한 침범 장소이며, 발생부위와 침범정도에 따라 상이한 임상양상을 나타낸다.¹³ 상부위장관에서는 연하통, 가슴쓰림, 오심, 구토, 궤양 등이 흔하고, 하부위장관의 경우 설사, 복통, 혈변, 미란, 궤양 등이 나타나며 상부위장관에 비해 천공의 발생이 많다.^{2,6} 하지만 이번 증례와 같이 상부위장관 출혈을 동반할 정도의 위궤양은 면역억제환자에서 발생하는 CMV 위장관 감염 중에서도 드문 임상형태이다.¹⁴ 더불어 악성림프종 환자에서 발생하는 CMV 감염 중 위장관은 드물게 침범되는 부위로,³ 일반적으로 림프종 진단 후에 림프종에 대한 검사 및 치료 과정에서 진단되었고, 이번 증례와 같이 림프종 진단보다 선행된 증상으로 인해 CMV 감염이 진단된 경우는 보고된 바가 없다.

CMV 위장 병변의 내시경 소견은 정상에서부터 발적, 미란, 점막 출혈, 궤양, 용종 등 다양한 형태를 보이며, 때로는 진행성 위암으로 오인될 때도 있다.¹⁴⁻¹⁶ 따라서 CMV 위장관 감염의 진단은 병변의 생검을 통한 바이러스의 조직 진단이 중요하다. 정상 세포보다 3-4배 가량의 크기(25-35 μ m)를 가지고, H&E 염색 하에서 주위의 투명한 혼란을 갖는 호염기성 핵내 봉입체와 과립형의 세포질내 봉입체를 가진 거대세포

포를 관찰할 경우 CMV 감염임을 진단할 수 있다.¹⁷ CMV 감염이 의심되나 봉입체가 비특이적인 경우 면역조직화학염색이나 in-situ DNA hybridization이 진단에 사용될 수도 있다. 그 외에도 혈청학적 항체 측정법과 조직세포 배양법, PCR 검출법이 있으나 임상적으로 적용하기에는 한계점이 있다.

CMV 위장관 병변은 면역기능이 정상인 환자에서 특별한 치료 없이 보존 치료만으로 치유되며, 부신피질호르몬, 항암치료, 장기이식 후 면역억제 치료 등을 받는 경우에는 약제의 중단으로 회복되기도 한다.¹⁸ 지속적으로 면역기능 저하상태인 환자의 경우 적절한 치료 없이는 CMV 감염의 진행과 그에 따른 사망률이 높아 적절한 항바이러스 치료를 권장하고 있다. 항바이러스제제로는 Ganciclovir가 일차약제로 쓰이며, AIDS환자에서 75%의 증상개선을 보인다.¹⁹ Ganciclovir 내성 CMV 감염의 경우 Foscarnet이나 cidofovir가 치료에 쓰이고, 그 반응도 우수하다.²⁰ 이번 증례의 경우 CMV 위궤양 진단 당시 면역억제 상태로 판단하기 어려웠으며, 추적 내시경 검사 결과 일반적인 위궤양 치료에 호전을 보였기에 항바이러스제를 사용하지 않았다.

이번 증례는 악성 림프종이 진단되기 전, 다른 증상에 앞서 발현된 위장관 출혈로 CMV 감염과 동반된 위궤양을 진단하였고, 궤양에 준한 치료로 호전되어 추적관찰 중 호지킨병을 진단한 환자이다. 따라서, 최근 정상 면역인에서도 CMV 감염증이 드물지않게 보고되고 있으나, CMV는 면역억제 상태에서 발생할 수 있는 주요 기회감염 병원체임을 간과해서는 안되며, 임상적으로 동반질환이 의심될 때는 지속적인 추적관찰 및 재검사가 요구된다.

참고문헌

1. Patra S, Samal SC, Chacko A, Mathan VI, Mathan MM. Cytomegalovirus infection of the human gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:973-976.
2. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993;119:924-935.
3. Hingmire SS, Biswas G, Bakshi A, et al. Cytomegalovirus oesophagitis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Indian J Med Microbiol* 2008;26:79-80.
4. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002;55:162-176.
5. Wade JC. Viral infections in patients with hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;368-374.
6. Chetty R, Roskell DE. Cytomegalovirus infection in the gastrointestinal tract. *J Clin Pathol* 1994;47:968-972.
7. Pasternack MS, Medearis DN Jr, Rubin RH. Cell-mediated

- immunity in experimental cytomegalovirus infections: a perspective. *Rev Infect Dis* 1990;12(suppl):S720-S726.
8. Han KJ, Jung IS, Kim CK, et al. A case of CMV disease of the jejunum in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Korean J Intern Med* 1998;13:143-146.
 9. Buckner FS, Pomeroy C. Cytomegalovirus disease of the gastrointestinal tract in patients without AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17:644-656.
 10. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-1097.
 11. Foucar E, Mukai K, Foukar K, et al. Colon ulceration in lethal cytomegalovirus infection. *Am J Clin Pathol* 1981;76:788-801.
 12. Yokose N, Tanabe Y, An E, et al. Acute gastric mucosal lesions associated with cytomegalovirus infection in a non-immunocompromised host. *Intern Med* 1995;34:883-885.
 13. Cheung AN, Ng IO. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in non-AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1882-1886.
 14. Vachon GC, Brown BS, Kim C, Chessin LN. CMV gastric ulcer as the presenting manifestation of AIDS. *Am J Gastroenterol* 1995;90:319-321.
 15. Laguna F, Garcia-Samaniego J, Alonso MJ, Alvarez I, Gonzalez-Lahoz JM. Pseudotumoral appearance of cytomegalovirus esophagitis and gastritis in AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1108-1111.
 16. Péter A, Telkes G, Varga M, Sárváry E, Kovalszky I. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 2004;18:580-584.
 17. Culpepper-Morgan JA, Kotler DP, Scholes JV, Tierney AR. Evaluation of diagnostic criteria for mucosal cytomegalic inclusion disease in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1264-1270.
 18. Franzi G, Muolo A, Griminelli T. Cytomegalovirus inclusions in the gastroduodenal mucosa of patients after renal transplantation. *Gut* 1981;22:698-701.
 19. Buhles WC Jr, Mastre BJ, Tinker AJ, Strand V, Koretz SH. Ganciclovir treatment of life- or sight-threatening cytomegalovirus infection: experience in 314 immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1988;10(suppl):S495-S506.
 20. Nelson MR, Connolly GM, Hawkins DA, Gazzard BG. Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus infection of the esophagus and colon in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1991;86:876-881.