CASE REPORT

후천성면역결핍증 환자에서 발생한 위장관과 경부 림프절을 침범한 카포시육종 1예

조윤희¹, 한재필¹, 허순미¹, 김민진¹, 정희재¹, 명유식¹, 김희경², 이은정¹, 전민혁¹, 김태형¹, 추은주¹

순천향대학교 부천병원 ¹내과, ²병리과

A Case of Gastrointestinal and Cervical Lymph Nodal Kaposi's Sarcoma in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Youn Hee Cho¹, Jae Pil Han¹, Sun Mi Hur¹, Min Jin Kim¹, Hee Jae Jung¹, Yu Sik Myung¹, Hee Kyung Kim², Eun Jung Lee¹, Min Huok Jeon¹, Tae Hyong Kim¹, Eun Ju Choo¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Kaposi's sarcoma was the first malignancy to be recognized as a cancer defining acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Kaposi's sarcoma, a rare tumor, usually presents itself with skin lesions but it may be widely disseminated internally such as digestive, respiratory organ, spleen, or lymph node. The incidence of Kaposi's sarcoma in patients with AIDS has declined in the era of effective antiretroviral therapy (ART), and cases of disseminated Kaposi's sarcomas have rarely been reported in Korea. Chemotherapy is usually used in symptomatic or rapidly progressive disease, and interferon- α can be applied as a treatment option. We report a successfully treated case of gastrointestinal and cervical lymph nodal Kaposi's sarcoma in a patient with AIDS who had combined treatment with ART, interferon- α , and paclitaxel.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome; Gastrointestinal Kaposi's sarcoma

서론

1981년에 후천성면역결핍증(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)이 처음 보고된 이래로, 인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염 환자에서 카포시육종(Kaposi's sarcoma), 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma)과 같은 특정 종양의 발병 위험이 증가한다는 것이 잘 알려져 있다[1]. 카포시육종은 피부, 점막, 내부 장기에 발생하는 다발성 혈관성 결절들로 이루어진 종양으로, 1872년 헝가리 피부과 의사인 Moritz Kaposi에 의해 처음으로 보고되었고[2], AIDS 관련 카포시육종은

피부뿐만 아니라, 환자의 10%에서는 위장관, 간, 비장, 림프절, 폐 실질 등에서 발생하는 것으로 알려져 있다[3]. 미국에서는 1981년에는 AIDS 환자의 40%에서 관찰되는 높은 유병률을 보였으나, 항레트로 바이러스제가 사용되면서 1992년에는 20%로 감소되었고[4], 국내에서는 AIDS 환자의 약 1.1%에서 나타나는 것으로 보고되었다[5]. 본 저자들은 피부 병변을 동반하지 않은 위장관과 경부 림프절의 카포시육종이 진단된 AIDS 환자에서 항레트로 바이러스 치료 및 인터페론 알파와 Taxol 계열 항암제(paclitaxel)로 치료하여 호전된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Correspondence to: Eun Ju Choo

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea

Tel: +82-32-621-5202, Fax: +82-32-621-5016, E-mail: mdchoo@schmc.ac.kr

Received: Apr. 26, 2012 / Accepted after revision: Jun. 20, 2012

© 2012 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

Fig. 1. Abdominal computed tomography findings. Diffuse gastric wall thickening (A, B) and multiple small sized lymph nodes (C) were noted.

증 례

42세 남자 환자로 내원 5개월 전 전신 쇠약감, 미열, 기침 증상 있어 보존적 치료만 하던 중 내원 일주일 전부터 전신 쇠약감, 열감이 심해져 타 병원 응급실을 방문하여 시행한 검사에서 혈색소 5.0 g/dL, HIV 항체 양성으로 본원으로 전원되었다. 3년 전부터 동성연애 과거력이 있었으며 웨스턴 블롯 검사 양성으로 HIV 감염으로 확진되었다. 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38°C이었고 만성 병색 소견을 보였으며 의식은 명료하였고 결막은 창백하였다. 양쪽 경부에 작은 림프절이 여러 개 촉진되었으며 양쪽 귀 뒤에서 사마귀(verruca)가 발견되었으나 그 외 피부 병변은 없었다. 흉부 청진에서 심잡음 및 양측 폐의 수포음이 들리지 않았고 복부 진찰에서 복부 팽만과 장음 감소가 관찰되었다.

말초혈액검사에서 백혈구 4,780/mm³(호중구 55.2%, 림프구 22.4%, 단핵구 22.0%, 호산구 0.2%), 혈색소 9.3 g/dL, 혈소판 102,000/mm³이었고, 적혈구 침강속도 23 mm/hr, C 반응 단백 11.33 mg/dL이었다. 생화학검사에서 총빌리루빈 0.54 mg/dL, alanine transaminase 6 IU/L, aspartate transaminase 12 IU/L, 알부민 1.6 g/dL, 혈중 요소질소 10.1 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL이었다. CD4 림프구 수는 25/mm³, HIV-RNA 정량검사 결과는 1.23 × 10⁵ copies/mL이었다.

복부 전산화단층촬영에서 위벽의 비후와 위 주변의 여러 개의 작은 림프절이 관찰되었고(Fig. 1), 경부 전산화단층촬영에서는 양측 경부와 액와부의 림프절비대가 관찰되었다(Fig. 2). 식도위십이지장 내시경검사와 대장내시경검사를 시행하였고 하부 식도에서 발적을 동반한 용종이 관찰되었다(Fig. 3A). 위 및 십이지장 전체에서 다발성의 흑갈색 궤양과 삼출액을 동반한 결절 및 용종들이 발견되었고(Fig. 3B-D), 대장에서도 유사한 병변들이 관찰되었다. 용종성 병변에서 조직검사를 시행하였으나 출혈을 동반한 만성 염증

Fig. 2. Neck computed tomography findings. Multiple lymph nodes enlargement was noted at both sides of neck (A, B).

소견만 관찰되었고, 골수검사는 정상이었다. 입원 9일째 식도위십이지장 내시경검사를 다시 시행하였다. 위 체부의 병변에서 조직검사를 시행한 결과 저배율 병리 소견에서는 점막층 아래의 고유판을 팽창시키는 병변이 관찰되었고(Fig. 4A), 고배율에서는 고유판 내에 결절 형태로 다염색성 핵을 가진 내피세포로 싸여진 열공 모양(slot-like)의 작은 혈관 증식과 현저하게 진한 핵을 갖고 다형성을 가진 방추형(spindle-shaped) 세포의 증식이 관찰되었다. 또한 혈관 내에 출혈 소견 및 림프구와 형질세포의 침윤이 있었다(Fig. 4B). 면역조직화학염색에서 종양세포는 혈관 표지자인 CD34에 양성하였고(Fig. 4C), human herpesvirus 8 (HHV-8)에서도 핵에 강하게 염색되어(Fig. 4D) 카포시육종에 합당한 소견이었다. 경부 림프절에서 절제 생검으로 얻은 조직에서도 위 체부의 병리 소견과 같은 결과를 보였다.

입원 9일째 항레트로 바이러스 치료(abacavir, lamivudine, atazanavir/ritonavir)를 시작하였고 카포시육종에 대한 전신 항암제 투여를 시작하였다. 카포시육종에 대한 1차 치료로 인터페론 알파(interferon-α) 2b 85 mIU (50 Miu/m²)를 매일 피하 주사하였다. 2주마다 주 5회 투여 예정이었으나 심한 구역, 구토, 범혈구 감소증, 위장관 출혈 등의 부작용이 나타나 인터페론 알파 2b 치료 3주 후

투여 중지하였다. 이후 paclitaxel로 변경하여 2주 간격으로 160 mg (100 mg/m²)의 용량으로 6차례 항암 치료를 시행하였다. 3개월 후 시행한 추적 내시경검사서 기존에 있었던 위 카포시육종은 많이 호전되고, 식도와 십이지장의 병변은 거의 사라진 양상을 보여 paclitaxel 항암 치료를 유지하였고, 총 12차례 paclitaxel 항암 치료 후 시행한 식도위십이지장 내시경검사서 카포시육종은 거의 호전되었다(Fig. 5).

고 찰

카포시육종은 크게 임상적으로 4가지로 분류하는데 고전형(the

classic or European form), AIDS와 관련된 유행형(epidemic Kaposi's sarcoma associated with acquired immune deficiency syndrome), 장기 이식과 관련된 면역 억제 관련형(Kaposi's sarcoma in patients with iatrogenic immunosuppression associated with organ transplant), 아프리카 지방 유행형(the endemic African form)으로 분류한다[6]. 미국 질병관리센터는 카포시육종을 AIDS가 발병한 근거로 삼을 수 있다고 하여 "AIDS 정의 암(AIDS-defining cancer)"으로 분류하였다[7]. AIDS 관련 카포시육종은 피부가 가장 흔한 침범 부위지만 다른 부위에도 침범 가능한 질환으로 림프절이 두 번째로 흔한 침범 부위이며, 위장관 침범과 폐 침범 순으로 흔한 것으로 알려져 있고 항레트로 바이러스 치료가 도입되면서 빈도는 이전과 비교하여 현저하게 감소하였다[3]. 1994년 Chang 등 [8]이 AIDS 환자의 피부 병변에서 헤르페스 바이러스의 DNA 분절

Fig. 3. Endoscopic findings. (A) A polypoid lesion was noted at the distal esophagus. (B, C, D) Multiple reddish elevated lesions covered with exudate material were found in stomach and duodenum.

Fig. 4. Microscopic findings. (A) Low power showed the lesion occupied the layer of lamina propria in the stomach (H&E, ×100). (B) Close-up view showed proliferation of spindle-shaped cells, formation of slit-like space and extravasation of red blood cells in the lamina propria of the stomach (H&E, ×400). (C) The tumor cells display immunoreactivity for the CD34 (×200). (D) The tumor cells reveal strong nuclear immunoreactivity for human herpesvirus 8 (×200).

Fig. 5. Follow-up findings after 12th systemic chemotherapy with paclitaxel. The endoscopy showed improvement of Gastrointestinal lesions.

을 분석하여 카포시육종과 관련된 헤르페스 바이러스(Kaposi's sarcoma associated herpes virus, KSHV or HHV-8)가 카포시육종의 중요한 병인임을 발견하였으나 카포시육종 병소에 성호르몬 수용체가 없음에도 남성에서 주로 호발하는 등 발병에 관련된 많은 요소들이 아직 잘 밝혀져 있지 않다[9].

카포시육종은 내부 장기의 침범이 있거나, 광범위한 점막 피부 병변, 림프 부종이 발생하는 등의 진행된 상태가 아니면 항레트로 바이러스 치료만으로도 60% 이상에서 호전을 보인다[10]. 이는 HIV-Tat 단백질의 생산 감소, KSHV에 대한 세포독성 T 림프구에 의한 면역 반응 향상, 치료 약제인 단백분해효소억제제(protease inhibitor)의 항혈관 활성도(antiangiogenic activity) 등의 효과로 추정된다[9,11]. 위장관을 포함한 내부 장기의 침범이 있거나 광범위한 점막 피부 병변, 림프 부종이 발생한 카포시육종의 경우 항암 화학요법으로 치료를 시도한다. AIDS 관련 카포시육종에 대해 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에서 승인된 약으로는 alitretinoin gel, liposomal daunorubicin, pegylated liposomal doxorubicin, 인터페론 알파 2b와 paclitaxel이 있다[12].

AIDS 환자에서 위장관을 침범한 카포시육종에 대한 국내의 증례 보고는 지금까지 4예가 있었다[13-16]. 이 중 피부와 위장관 카포시육종에 대해 paclitaxel로 치료한 2예[14,15]와 인터페론 알파 치료를 시도한 1예가 있었으며[16], 이 중 인터페론 알파 2b로 치료를 시도하였던 1예의 경우, 치료 도중 심부전의 진행으로 환자가 사망하였다.

본 증례에서는 항레트로 바이러스 약물치료와 국내의 보험급여 현실상 먼저 인터페론 알파 2b로 치료를 시작하였는데 인터페론은 항바이러스 및 항증식성, 신생혈관생성의 억제, 면역을 조절하는 특성과 HHV-8의 재활성화를 억제하는 역할 등으로 AIDS 카포시육종에서 최초로 승인된 치료제이다. 그러나 인터페론 알파 2b 투여 후 환자는 심한 범혈구 감소증 및 위장관 출혈을 보여 2차 치료 시행 후 인터페론 알파 2b 투여를 중단하였고 이후 paclitaxel을 투여하였다. Paclitaxel은 미세소관을 안정화시키고, 신생혈관형성을 억제하는 효과로 사용 후에 좋은 치료 반응도를 보였음이 보고된 바 있으며[14,17] 본 증례에서도 paclitaxel 투여 3개월 후 시행한 추적 내시경검사서 카포시육종의 크기가 감소하였고 증상의 호전도 보였다.

카포시육종의 치료 후 예후는 항레트로 바이러스 치료 도입 후에는 과거와 달리 치료 전의 CD4 T 림프구의 수에 영향을 받지 않는다[9]. 현재까지는 카포시육종의 치료에 전통적인 항암화학요법이나 인터페론 알파 투여가 우선적으로 고려되나, 그 외 치료제로서 HHV-8이 카포시육종의 원인 물질임을 근거로 하여 cidofovir, ganciclovir 등의 항바이러스제 및 항혈관생성(anti-angiogenesis) 효과

를 이용한 thalidomide와 카포시육종에 대한 항증식 효과(anti-proliferative effect)를 보인 retinoid에 대한 연구가 진행 중이다[3].

REFERENCES

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses. Lyon, France, 1-18 June 1996. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1996;67:1-424.
2. Stebbing J, Mazhar D, Lewis R, Palmieri C, Hatzimichael E, Nelson M, et al. The presentation and survival of patients with non-cutaneous AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Ann Oncol* 2006;17:503-6.
3. Levine AM, Tulpule A. Clinical aspects and management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37:1288-95.
4. Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:14-9.
5. Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chung JS, Jang KH, Kim CO, et al. Epidemiologic and clinical features of HIV infection/AIDS in Koreans. *Korean J Med* 2001;61:355-65.
6. Kolios G, Kaloterakis A, Filiotou A, Nakos A, Hadziyannis S. Gastroscopic findings in Mediterranean Kaposi's sarcoma (non-AIDS). *Gastrointest Endosc* 1995;42:336-9.
7. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
8. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.
9. Pantanowitz L, Dezube BJ. Advances in the pathobiology and treatment of Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:443-9.
10. Aversa SM, Cattelan AM, Salvagno L, Crivellari G, Banna G, Trevenzoli M, et al. Treatments of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:253-65.
11. Grosso G, Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Bacigalupo I, Carlei D, et al. HIV protease inhibitors for the treatment of Kaposi's sarcoma. *Recent Prog Med* 2003;94:69-74.
12. Vanni T, Sprinz E, Machado MW, Santana Rde C, Fonseca BA, Schwartsmann G. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: current status and perspectives. *Cancer Treat Rev* 2006;32:445-55.
13. Kim SH, Goo JM, Lee JW, Chung MJ, Lee YJ, Im JG. Pulmonary involvement of Kaposi sarcoma in an AIDS patient: radiologic and pathologic findings. *J Korean Radiol Soc* 2002;46:37-40.
14. Moon HS, Park KO, Lee YS, Kim SM, Sung JK, Kim YS, et al. A case of Kaposi's sarcoma of the stomach and duodenum in an AIDS patient. *Korean J Gastrointest Endosc* 2003;27:148-52.
15. Hong KD, Nam SW, Lee SE, Shin HS, Kwon NH, Noh HJ, et al. A case of Kaposi sarcoma of the bronchi and gastrointestinal tract in an AIDS patient. *J Korean Geriatr Soc* 2007;11:157-61.
16. Chung DW, Chang HH, Hwang HY, Kim HI, Park GY, Kim SW, et al. A case of gastrointestinal Kaposi sarcoma in a patient with AIDS. *Korean J Med* 2009;77:371-5.
17. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriaes S, Bresnahan J, Ilaw M, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1876-83.