

Human Papillomavirus에 감염된 에이즈 환자에게 발생한 항문암 2예

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리과학교실²

이창섭¹ · 박완범¹ · 이기덕¹ · 장희창¹ · 강철인¹ · 박소연² · 김지현¹ · 김홍빈¹ · 오명돈¹ · 최강원¹

Two Cases of Anal Cancer in Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome Infected by Human Papillomavirus

Chang Seop Lee, M.D.¹, Wan Beom Park, M.D.¹, Ki-Deok Lee, M.D.¹, Hee Chang Jang, M.D.¹, Cheol-In Kang, M.D.¹, So Yeon Park, M.D.², Jee Hyun Kim, M.D.¹, Hong Bin Kim, M.D.¹, Myoung-Don Oh, M.D.¹ and Kang Won Choe, M.D.¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

We report two cases of anal cancer in patient with acquired immunodeficiency syndrome infected by human papillomavirus (HPV). One patient presented with huge anal abscess of long duration which developed after incomplete resection of anal warts 2 years ago and the other patient presented with anal bleeding. They were diagnosed as having anal squamous cell carcinoma. Highly oncogenic HPV 69 and 16 were detected by HPV-DNA chip on the previous specimen of warts and anal cancer tissue, respectively. The possibility of anal cancer should be considered in patients infected with human immunodeficiency virus who present anal problems such as anal abscess, anal bleeding, or condyloma accuminatum in anus.

Key Words : Anal cancer, Human papillomavirus (HPV), Acquired immunodeficiency syndrome, Human immunodeficiency virus (HIV)

서론

Human immunodeficiency virus (HIV)에 감염된 환자는 면역능이 감소하여 여러 가지 기회감염과 기회암이 발생한다. 국내의 환자를 대상으로 한 연구에서 가장 흔하게 발생하는 기회감염은 결핵, 칸디다증, 대상포진, 주폐포자충폐렴, 거대세포바이러스 감염이었으며, 기회암은 카포시 육종과 림프종이었다(1). 이외에도 에이즈 환자에게 발생하는 암으로는 다발성 골수종, 자궁경부암, 고환암, 구강암 그리고 항문암 등이 있다. 이들 가운데 항문암은 HIV 감염자에게 발생하는 빈도가 비감염자에 비해 더 높다(6, 8). 이는 항문 성교와 이로 인해서 발생하는 hu-

man papillomavirus (HPV) 감염이 이들 환자에게 더 흔하기 때문일 것이라 추정하고 있다(6, 7).

항문암은 대장 직장암의 1-2%를 차지하는 흔하지 않은 질환이며(4, 6), 만성 염증성 질환, 남성 동성애자, 흡연, 항문의 침구 콘딜로마(condyloma accuminata) 그리고 면역억제 등과 연관된 것으로 알려져 있다(4, 6).

HPV는 종양 유전자를 가진 바이러스이며, 이 바이러스에 감염된 세포는 악성세포전환(malignant transformation)이 일어난다. 이러한 악성세포전환으로 발생하는 종양 가운데 자궁 경부암이 가장 잘 알려져 있다. HPV는 항문 성교를 하는 HIV 감염자에게 이형성증을 일으키며 항문암 발생과의 관련성도 보고되었다(7). 따라서, 동성애가 HIV 감염의 흔한 감염 경로이므로, 이들에게 HPV 항문 감염에 따른 항문의 이형성증이나 항문암이 발생할 위험성도 높을 것이다.

저자들은 최근에 HIV 감염자에게 발생한 항문암 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

Submitted 15 September, 2004, accepted: 2 December, 2004

Correspondence: Kang Won Choe, M.D.

28 Yongon-Dong, Chongno-Gu, Seoul, 110-744, Korea

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

Tel: +82-2-760-2212, Fax: +82-2-762-9662

E-mail: choekw@snu.ac.kr

증 례

증 례 1

환 자 : 58세, 남자

주 소 : 항문의 부종과 통증

현병력 : 9년 전에 HIV에 감염된 것으로 진단받았으나 항레트로바이러스 약물을 복용하지 않았다. 8년 전에 항문에 침구 콘딜로마가 생겼지만 아무런 치료를 받지 않고 지내다가 2년 전에 본원 외과에서 부분적인 절개 수술을 받았다. 당시 조직에서는 중등도내지 고도의 이형성증이 관찰되었다(Figure 1A).

내원 8개월 전에는 오한, 발열, 항문의 부종과 통증이 생겼으며, 항문 농양으로 진단받고 절개 배농과 항생제 치료를 받았다. 하지만, 이후에도 2회 재발하여 절개배농을 받았으며, 인접한 근육 및 치골까지 침범하여 골반강 내에 농양을 형성하면서 배뇨 및 배변 곤란이 생겨 방광 수술과 결장루설치술을 받았다.

진찰 소견 : 내원 당시 활력징후 및 항문부 외의 다른 신체검진에서 이상 소견은 없었다.

검사 소견 : 치골부위의 조직검사에서 편평상피세포암으로 진단되었고 항문과 골반의 농양으로 보였던 병변 역시 모두 치골을 침범하고 있는 편평상피세포암이었다(Figure 1B). 내원시 CD4+ 림프구 수는 410/ μ L이었으며 HIV RNA titer는 검출한계 미만으로 낮게 측정되었다.

치료 및 임상경과 : 환자는 항암제 투여와 방사선 치료를 정기적으로 받고 있으며 현재 부분적인 관해 상태이다.

증 례 2

환 자 : 48세, 남자

주 소 : 혈변

현병력 : 6개월 전 HIV 감염자로 진단받은 환자는 15년 전에 동성간의 성 접촉력이 있었으며, 내원 당시 3개월간 항레트로바이러스 약물을 복용하던 중이었고 CD4+ 림프구 수는 90/ μ L로 측정되었다.

진찰 소견 및 검사 소견 : 항문수지검사에서 4-5 cm 크기의 종양이 발견되어 S상 결장경검사를 받았고, 항문 환에서부터 상부 5 cm까지 7-10시 방향 종괴에서 시행한 조직검사에서 편평상피 세포암으로 진단받았다. 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 종양은 골반지의 근육과 전립선 그리고 정맥관을 침범하고 있었다.

치료 및 임상경과 : 환자는 항암제와 방사선 치료를 받고 완전 관해 상태로 외래에서 추적관찰을 받고 있다.

증례 1의 침구 콘딜로마 조직과 증례 2의 종양 조직에서 DNA를 뽑아 낸 후 polymerase chain reaction (PCR)을 시행한 다음 HPV-DNA chip에 넣어 hybridization을 시행하였다(10). 증례 1의 PCR 산물은 HPV 유전형 69로(Figure 2A), 증례 2는 HPV 유전형 16으로 판명되었다(Figure 2B).

고 찰

Selik과 Rabkin 등은 HIV 감염자가 항문암 발생으로 사망할 확률은 비감염자에 비해 약 60배 더 높다고 하였으며, Melbye 등은 일반대중보다 에이즈 환자에게 항문암이 발생할 비교위험도가 유의하게 높다고 보고하였다

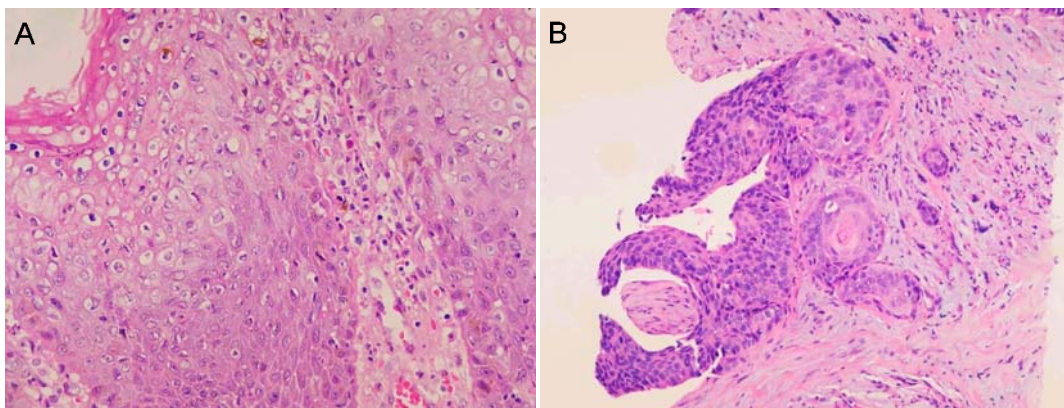


Figure 1. Light microscopic findings showed A) squamous epithelial cells with prominent perinuclear vacuoles and nuclear pleomorphism on anal warts resected from patient 1 (HE, $\times 200$) and B) the characteristic findings of squamous cell carcinoma, which is circular whorls of tumor cells with central nests keratin on anal tissue, biopsied from patient 2 (HE, $\times 100$).

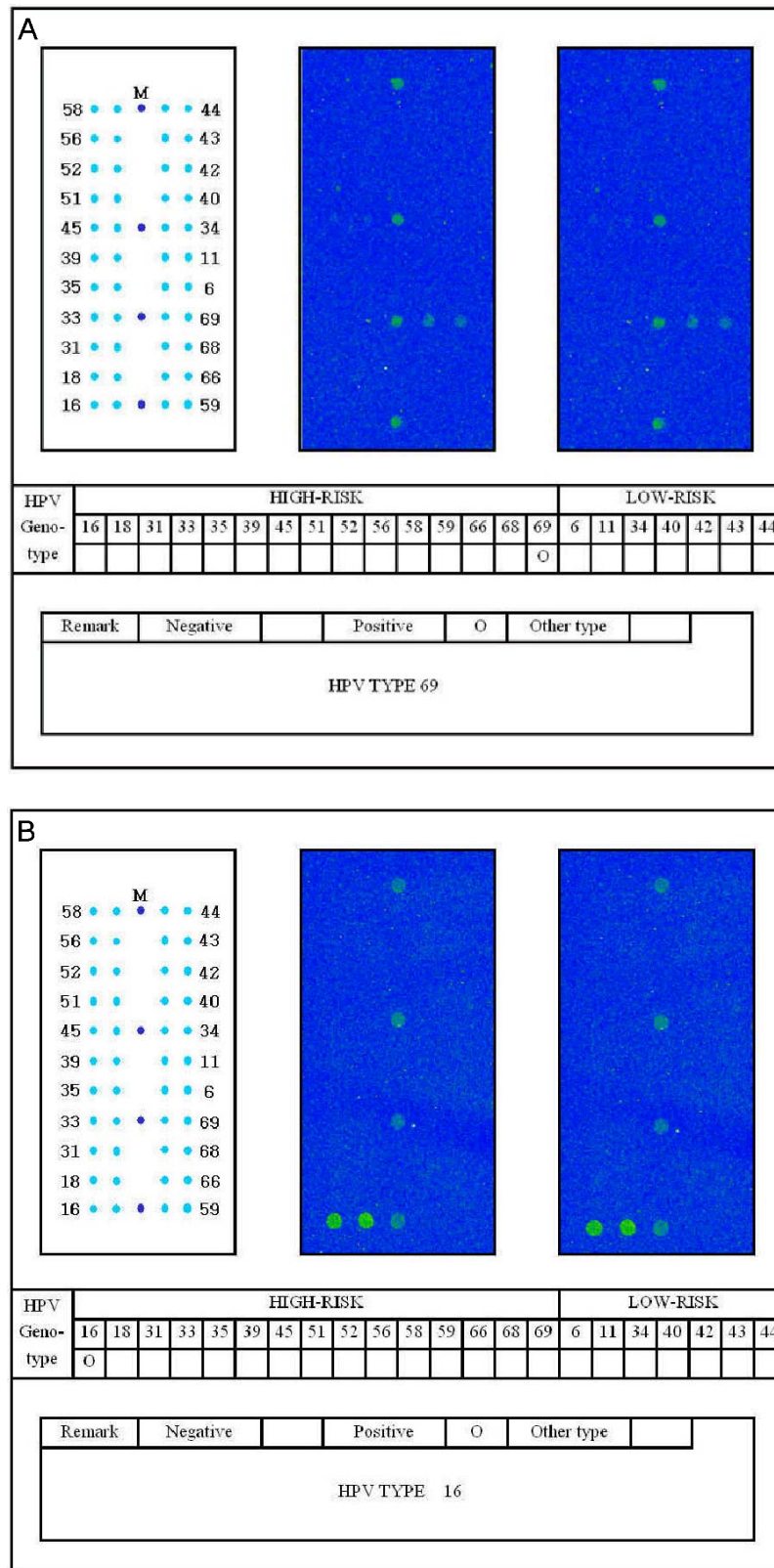


Figure 2. HPV-DNA chip using amplification of L1 region and subsequent hybridization to the oligonucleotide probes specific for each HPV genotypes, revealed A) HPV 69 and B) HPV 16 infection, respectively.

(6, 8, 13). 하지만, 아직까지 국내에서는 본 증례와 같이 HIV에 감염된 환자에게 발생한 항문암이 보고되지 않았다. 또한, HIV에 감염되지 않은 환자에게 항문암과 HPV 감염의 연관성을 보고한 일부의 연구자료가 있을 뿐이며 (4, 5), HIV 감염자에게 HPV와 항문암과의 연관성에 대한 연구는 없었다.

HPV는 지금까지 약 90여 가지 이상의 유전형이 알려졌으나 그 중 약 40여 가지가 생식기 감염의 원인으로 분류되고 있다. HPV 16, 18, 45 등과 같은 고위험 HPV 유전형의 E6, E7 유전자는 세포내 종양 억제 유전자인 p53, pRb와 각각 결합하여 이를 불활성화시킴으로서 염색체의 안정성이 소실되고 세포 성장 조절 유전자(cellular growth control genes)의 통제가 불가능해져 악성세포 전환이 일어나게 된다(11). Frish 등은 388명의 항문암 환자 중 88%에서 HPV를 검출하였다(7). 또한 Palefsky 등은 침습성 항문암 환자 13명중 11명에서 HPV DNA를 검출하여 HPV가 항문암과 밀접한 관련이 있다고 주장하였다(14).

생식기 감염을 일으키는 HPV유전형은 저위험군과 고위험군으로 분류되고 있다. 저위험군은 주로 생식기 우체(warts)와 관련이 있으며, 고위험군은 침습성자궁경부암과 관련이 있다. Munoz 등은 병리학적으로 확진된 편평상피세포 자궁경부암 환자 1,918명과 대조군 1,928명을 비교한 연구에서 16, 18, 31, 33, 35, 51, 68, 73 등을 고위험군으로 26, 53, 66을 준고위험군으로 6, 11, 44, 54, 61, 70 등을 저위험군으로 분류하고 있다(9).

미국에서는 항문암 환자에서 발견되는 HPV 가운데 HPV 유전형 16이 73%로 가장 흔하며 18, 31, 33의 고위험군이 많았고 일부에서 저위험군인 6과 11이 발견되었다(7). 국내의 환자를 대상으로 한 연구는 많지 않으나, 민 등은 항문암 10예 가운데 3예에서 HPV DNA를 검출하였는데 검출된 HPV 유전형 모두가 HPV 유전형 16이었다(5). 본 증례 2에서도 역시 가장 흔한 HPV 유전형 16이 검출되었다. 그러나 증례 1은 흔하지 않은 HPV 유전형 69가 검출되었다. HIV 감염자의 항문에서 흔하게 분리되는 HPV는 16, 18, 31, 33, 6, 70인데, 이들은 대부분 면역이 정상인 항문암 환자들에게서도 흔히 분리되는 유전형이다(2, 7).

HIV 감염자는 성행태에 관계없이 비감염자에 비해 2-6배 이상 항문부위의 HPV 감염률이 높으며 지속적 HPV 감염이 7배 이상 높았고 항문 이형성증의 빈도도 유의하게 높게 나타났다(6). 증례 1은 HPV 69에 감염된 에이즈 환자이다. 환자는 병원을 방문하기 9년 전에 HIV에 감염

되었으며, 8년 전에 항문부 침규 콘딜로마가 발견되었으나 치료하지 않았다. 내원 24개월 전에 떼어 낸 침규 콘딜로마 조직에서 HPV 유전형 69가 검출되었는데, HPV 유전형 69는 아직까지 보고가 매우 적으며, 항문암에 이환된 HIV 감염자에게 보고된 증례는 없다(2). 증례 1은 비록 림프구 수가 $200/\mu\text{L}$ 이상으로 유지되었지만, 장기간 HPV의 지속적인 감염이 항문암의 발생과 관련이 있을 것으로 추정한다. 증례 2는 HPV 16에 감염된 에이즈 환자로 항문부에 침규 콘딜로마나 다른 임상 증상의 과거력없이 항문암으로 나타났으며 항문암 조직에서 HPV 유전형 16이 분리되었다. 낮은 CD4^+ 림프구수와 항문 이형성증의 발생이 유의한 연관성이 있다고 보고되었는데, 증례 2는 심한 면역억제가 항문암의 발생과 관련이 있을 것으로 생각된다(12).

따라서, 항문의 농양이나 침규 콘딜로마 등 항문부위에 질환이 있는 HIV 감염자에게는 항문암의 발생 가능성을 고려해야 하며, 정기적인 항문 수지 검사가 필요하리라 생각한다. 또한, CD4^+ 림프구 수가 낮은 HIV 감염자에게 항문의 출혈 등 증상이 발생하면 HPV와 관련된 항문암을 감별하는 것이 바람직할 것이다.

요 약

항문암은 HIV 감염자에게 발생하는 빈도가 비감염자에 비해 더 높다. HIV 감염자에게 항문암의 발생 빈도가 더 높은 까닭은 항문 성교와 이로 인해서 발생하는 human papillomavirus (HPV) 감염이 이들 환자에게 더 흔하기 때문이라고 생각한다. 항문의 농양, 침규 콘딜로마로 내원한 HIV 감염자에게서 항문암을 진단하였으며, 이 환자로부터 2년 전에 수술로 떼어낸 침규 콘딜로마 조직에서 HPV 유전형 69를 발견하였다. 또한, 항문 출혈로 병원을 방문한 HIV 감염자에게서 항문암을 진단하였으며, 조직 생검으로 얻은 종양 조직에서 HPV 유전형 16를 발견하였다. HIV 감염자에게 항문의 농양, 침규 콘딜로마, 항문 출혈 등의 임상 증상이 발생하면 HPV와 관련된 항문암을 감별해야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Oh MD, Park SW, Kim HB, Kim US, Kim NJ, Choi HJ, Shin DH, Lee JS, Choe K: Spectrum of opportunistic infections and malignancies in patients with human immunodeficiency virus infection in South Korea. Clin Infect Dis 29:1524-8, 1999

- 2) Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, JAY N: *Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. J Infect Dis* 177:361-7, 1998
- 3) Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, Ashley RL, Beagrie M, Ryan JA, Corey L: *Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. N Engl J Med* 317:973-7, 1987
- 4) Kim YJ, Joo JH, Kim HR, Kim KY: *Human papillomavirus infection in anal carcinoma, anal condylomata and rectal carcinoma. J Korean Soc Coloproctol* 13:7-14, 1997
- 5) Kim BW, Hong JH, Lee KB, Moon HY: *Association of human papillomavirus with human colorectal cancer. J Korean Soc Coloproctol* 17:332-6, 2001
- 6) Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ: *Carcinoma of the Anal Canal. N Engl J Med* 342:792-800, 2000
- 7) Frisch M, Glimelius B, van den Brule AI, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, Goldman S, Svensson C, Adami HO, Melbye M: *Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med* 337:1350-8, 1997
- 8) Selik RM, Rabkin CS: *Cancer death rates associated with human immunodeficiency virus infection in the United States. J Natl Cancer Inst* 90:1300-2, 1998
- 9) Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: *Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med* 348:518-27, 2003
- 10) Cho NH, An HJ, Jeong JK, Kang S, Kim JW, Kim YT, Park TK: *Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women: comparison with cytologic diagnosis. Am J Obstet Gynecol* 188:56-62, 2003
- 11) Kim MH, Kim YB, Lee CM, Roh JW, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP: *Study on the proper composition of human papillomavirus vaccine based on the prevalence of ten high-risk human papillomaviruses infection in uterine cervical cancerous and noncancerous tissues obtained from Korean women. Journal of Korean Association of Cancer Prevention* 6:67-75, 2001
- 12) Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C: *Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. CMAJ* 169:431-4, 2003
- 13) Melbye M, Cote TR, Kessler L, Gail M, Biggar RJ: *High incidence of anal cancer among AIDS patients. Lancet* 343:636-9, 1994
- 14) Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS: *Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. Cancer Res* 51:1014-9, 1991