

재생불량성 빈혈환자에서 발생한 자궁경부암 1례

아주대학교 의과대학 산부인과학교실·치료방사선과학교실¹
박영한·유희석·장기홍·이정필·양성천·전미선¹·오기석

=Abstract=

A Case of Cervical Cancer in Aplastic Anemia Patient

Young Han Park M.D., Hee-Sug Ryu M.D., Ki-Hong Chang M.D.,
Jungpil Lee M.D., Sungchun Yang M.D., Mison Chun M.D.,¹ Kie Suk Oh M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Ajou University School of Medicine, Department of
Therapeutic Radiology,¹ Suwon, Korea

It is a rare occurrence that cervical cancer and aplastic anemia are combined, but eight cases were reported since Fujii's report in 1968. There has been no one who have reported the case of like this in Korea. And so, we report this case for the support of idea of treatment in aplastic anemia patient combined with cervical cancer. The knowledges required are early detection of malignancy and the individualization of the treatment according to the status of the patient, the bone marrow function saving procedure and the prevention of the patient from death involved with bleeding and sepsis induced by infection.

Key Words: Aplastic anemia, Cervical carcinoma

서 론

자궁경부암이 재생불량성 빈혈환자에서 발병하는 경우는 희귀한 부인과적 질환으로 1968년 Fujii가 처음 보고한 이래 8건의 보고가 있으나, 국내에서는 아직까지 보고된 바가 없다.¹⁾

그러나 재생불량성 빈혈환자는 자궁경부암뿐만 아니라 다른 악성암 특히 백혈병이나 다양한 장기의 상피암의 발생이 가능하므로 암의 조기발견을 염두에 두고 진료에 임하여야 한다. 산부인과 영역에서는 정기적으로 자궁경부 세포도말검사를 시행하고, 난소암의 발견을 위한 초음파 검진 등의 노력을 하여야 할 것으로 생각된다. 자궁경부암이나 난소암이 발견된 경우에는 환자의 병기에 따른 치료를 하여야 한다. 또한 악성암의 동반과 상관없이 출혈이나 감염으로 인한 패혈증의 결과, 사망에 이르

는 것을 예방하기 위해 치료 중 환자 감시를 철저히 하여야 한다.

저자 등은 최근 재생불량성 빈혈환자에서 병발된 자궁경부암 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이O현, 37세, 기혼

출산력: G2P1L1D0A1

가족력: 특이사항 없었다.

과거력: 1989년 임신중 재생불량성 빈혈을 진단 받고 제왕절개수술로 분만하였다.

월경력: 초경은 16세, 생리주기는 1-2개월로 불규칙적이고, 지속기간은 7일, 양은 많은편이었으며, 생리통은 심하지 않았고, 최종 월경일은 1998년 11

월 20일 이었다.

현병력: 1989년 봄, 임신 8개월 경 잇몸출혈, 비출혈, 출혈반이 발생하여 재생불량성 빈혈로 진단 받고 안드로겐으로 약물치료 중이던 분으로, 1주일 동안 냉이 심하여 산부인과 개인의원에서 진찰과 자궁경부 세포도말검사를 시행받고 귀가하면서 1998년 12월 4일 오후 3시경 질 출혈 발생하였으며 자궁경부의 종괴에 대한 검사를 위해 본원에 전원되었다.

입원시 진찰소견: 생체징후는 혈압 110/70mm Hg, 맥박 80회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.5℃로 정상이었다. 이학적 검사상 출혈반이나 점상출혈 등의 소견은 보이지 않았고, 심폐청진 및 몸통과 사지는 특이소견 없었으며, 내진상 외음부와 자궁체부 및 부속기는 정상소견을 보였고, 경부는 2×3×4cm 크기의 연약한 조직이 쉽게 접촉출혈을 일으키는 경향을 보였다.

병기설정을 위한 기본검사 및 치료계획 수립: 자궁경부 세포도말검사의 결과는 편평상피세포암, 생검결과는 침윤성 유두상 편평상피세포암이었다. 흉부 X-ray 촬영, 경정맥신우조영술은 정상, 방광경과 직장경도 암의 침습소견을 보이지 않았고, 복부 초음파검사도 전이된 증거를 발견할 수 없었다. 보조적 검사로 시행한 골반 자기공명영상촬영의 결과는 천골-장골 관절과 요추부위에 저신호강도의 다발성 병변이 의심되었으나 골주사촬영의 결과 암과 무관한 재생불량성 빈혈에 의한 소견으로 결론지었다.

이상의 병기결정을 위한 기초검사 결과를 토대로 1998년 12월 24일 임상적 병기를 결정하였다. 내진상 자궁방 결합조직의 침습소견은 보이지 않고, 병변의 크기는 직경이 약4cm 이면서 자궁경부에 국한

된 소견을 보여 임상적으로 자궁경부암 병기 Ib2로 판정하였다.

자궁경부암이 재생불량성 빈혈과 공존하는 이유로 근치적 자궁적출술후 발생할 수 있는 지속적 대량출혈 및 감염의 기회를 줄이기 위하여 방사선치료를 6회 시행한 후 수술범위를 축소하여 양측 난관 및 난소를 포함한 근막외 자궁적출술을 하기로 결정하였다.

방사선 치료경로는 장골에 풍부하게 존재하는 골수의 손상으로 인한 재생불량성 빈혈의 악화를 방지하기 위하여 체외조사법이 아닌 체강내 근접조사를 선택하였다.

방사선 치료: 1998년 12월 30일부터 1999년 1월 14일 까지 3일 간격으로 500 cGy의 방사선 총 6회를 A point에 체강내 근접조사하였다.

수술 소견: 1999년 1월 20일 시행한 수술 중 육안상의 특이소견은 없었고 양측 자궁부속기를 포함한 근막외 자궁적출술을 시행하였다.

병리소견: 조직검사 결과 자궁경부의 근층까지 침범한(12mm/22mm) 각화성 침윤성 편평상피세포암이 뚜렷한 혈관침윤과 함께 있고, 양측 자궁방조직과 질층 절제부위에는 인유두종 바이러스 감염의 특징적 병리소견인 편평콘딜롬의 현미경적 소견이 확인되었다. 자궁체부의 내막층, 근층, 장막 및 양측 난소와 난관들은 모두 정상소견을 보였다.

경과 및 검사소견: 방사선 치료 및 수술 전후의 혈액검사소견은 Table 1과 같다. 수술 전 혈액응고검사는 PT 12 sec, INR 0.99, aPTT는 33sec로 정상범위였다. 간기능검사를 포함한 혈액화학검사 및 뇨검사도 정상이었다. 수술 중 농축적혈구 2 pint를 수혈하였고, 2세대 세팔로스포린을 주사하여 수술 후 감염이나 출혈 등의 합병증은 발생하지 않았으며,

Table 1. Perioperative hematologic change

검사일 항목	'98	'99					'00	
	12/05	01/18	01/21	01/23	01/25	05/03	10/14	02/17
RBC	3.03	2.87	3.28	2.89	3.08	2.95	2.39	2.87
Hb	10.8	10.5	11.1	9.8	10.2	10.8	8.7	10.5
Hct	31.1	30.1	32.6	28.7	30.5	32.4	25.6	30.4
PLT	112	94	64	54	66	94	73	103
WBC	2.5	2.4	3.5	2.8	2.2	2.2	1.9	1.9

* : packed RBC 2 pint

환자는 수술 후 7일째 되는 2월 1일 퇴원하였다.

고 찰

재생불량성 빈혈은 골수에서 적혈구, 과립구, 거핵세포들이 현저하게 감소되거나 소실되어 결과적으로 범혈구감소증 소견을 보이고, 조혈작용이 현저하게 감소되어 있으며, CD+34 세포와 콜로니형성세포들이 골수에 없거나 감소되어 있다. 재생불량성 빈혈의 조혈모세포는 성숙된 혈구나 전구세포로의 증식과 분화가 불가능하다.

조혈 모세포 장애 원인은 대부분 내재된 간세포(stem cell)의 후천적 장애나 면역기전의 장애에 의한다. 성장 인자 결핍이나 미세환경(microenvironment) 장애와 같은 다른 가능성 있는 기전은 충분히 증명되지 못했다.²⁾

재생불량성 빈혈의 원인으로 알려진 것들 중 후천적 원인은 항대사성제, 세포분열억제제, 금제, chloramphenicol, phenylbutazone, sulfonamides, methimazole 등의 약물과 방사선조사, 벤젠, 용매, 살충제 등의 화학물질, non-A, non-B, non-C 간염바이러스, 인간면역결핍바이러스, Epstein-Barr 바이러스, 발작성 야간 혈뇨증, 임신, 결체조직질환, graft-versus-host 질환 등이 있다. 선천적 원인들은 Fanconi's 빈혈, 선천성 이각화증, Schwachman 증후군 등이 있다.³⁾ 그러나 50-65%가 특발성 재생불량성 빈혈이고, parvovirus B19가 일시적인 재생불량성 위기(aplastic crisis)를 초래할 수도 있다.⁴⁾ 본 증례의 경우에는 임신기간에 증상이 발생한 점외에는 특이한 점이 없으므로 임신을 재생불량성 빈혈의 원인으로 본다.^{3,7)} 면역장애 기능은 재생불량성 빈혈환자들의 혈액이나 골수에서 채취된 대부분의 활동성 세포독성 T-세포는 인터페론- γ 와 TNF(tumor necrosis factor)- β 같은 사이토카인을 과잉생산하여 조혈전구세포들을 억제한다고 한다. 약 25%의 재생불량성 환자들은 면역 억제요법으로 치유된다고 한다. 그러나 간 세포(stem cells)가 정상인지 비정상인지는 아직 연구 중 이다.⁸⁾

재생불량성 빈혈의 전체빈도는 서구사회에서 매년 백만 명당 1-10 명이며, 미국에서 매년 1000 건이 새로 진단되고 있다. 모든 연령층에서 발병 가능하다

나, 15-30세의 젊은 성인과 60세를 넘는 노령환자들에서 흔하고 남녀 같은 비율로 발병한다. 아시아보다는 북미나 유럽의 젊은 성인에서 흔하다.²⁾

선천성인 Fanconi's 빈혈 중 이형접합체 전달자의 빈도는 1:1,000에서 1:200에 이르고 출생빈도는 3.48 × 105명 당 1명 꼴이다. 그 중 절반에서 재생불량성 빈혈이 발생한다고 한다. 뚜렷한 임상적 특징을 가지고 있다면 출생시에 동형접합체상태인 Fanconi's 빈혈 환자의 감별이 가능하지만, 6세 이전에 Fanconi's 빈혈의 의미있는 증상이 나타나는 경우는 거의 없다.⁹⁾ DEB(1,2,3,4-Diepoxybutane) 감수성으로 인하여 Fanconi's 빈혈 유전자에 대한 산전 진찰이 가능하다.¹⁰⁾ Fanconi's 빈혈을 가진 환자에서 보이는 염색체이상에는 breaks, fragments, endoreduplication, dicentric centromere 등이 있다.¹¹⁾ Fanconi's 빈혈환자들의 세포들은 이러한 DNA cross linking agents에 대한 염색체 breakage에 높은 감수성을 가진다. 높은 감수성은 DNA cross linking을 조절하는 DNA repair mechanism에 부분적으로 기여한다.¹²⁾ Fanconi's 빈혈환자의 임파구와 섬유아세포는 DNA ligase activity가 의미 있게 감소되어 있다.¹³⁾ 염색체 breakage의 원인은 mitomycin-c, chloramphenicol, caffeine 뿐만 아니라 알킬화 약제, 이온화 방사선 및 자외선 등이 있다.¹⁴⁾

악성암의 발생위험은 이형접합체성 Fanconi's 빈혈을 가진 개인은 일반인에 비하여 높지 않으나 DEB에 노출된 후에는 염색체 breakage가 증가되는 세포를 가지고는 있다.¹⁵⁾

악성암에 걸릴 위험은 일차적으로 백혈병과 관련이 있다. Fanconi's 빈혈의 발병율은 남성이 2배나 많지만, Fanconi's 빈혈을 가진 사람에서의 악성암 발발율은 여성이 2배나 많다.^{16,17)} 보고에 따르면, 그러한 악성암의 종류들은 급성 단구성 백혈병, 간세포성 상피암, 다양한 부위의 편평상피세포암 등이 있다. 편평상피세포암은 골수와 혈액학적 문제가 스테로이드로 어느 정도 조절이 됨으로써 나이는 Fanconi's 빈혈 환자들에서 발생이 가능하다.¹⁸⁾ 편평상피세포암은 여성에서 주로 발견되며 대부분 외음부를 침범하나 간혹 항문, 자궁경부와 질을 침범하기도 한다.^{19,20)}

Edward 등은 다양한 부위의 편평상피세포암을 동반한 Fanconi's 빈혈환자 17명을 기술하였는데, 그

17명 중 13명이 여성이었다. 13명 중 6명이 외음부에서 편평상피 세포 암이나 상피내암을 보였다. 자궁경부 상피내암은 2 명에서 보였고, 외음부 상피내암은 1명이었다. 그중 1명은 질의 원발성 편평상피 세포암이었다. Fanconi's 빈혈을 가진 다른 여성들에서 식도, 혀, 잇몸의 상피암들이 발견되었고, 한 명에서 혀와 외음부의 원발성 암이 보고되었다. 구강 점막의 증식도 발견되었다.²¹⁾

외부에서 안드로겐을 투여받는 Fanconi's 빈혈 환자들에서 간세포 변화는 증식으로부터 간세포암까지 이르는 다양성을 보인다. Fanconi's 빈혈환자에서 간세포암에 높은 감수성 보이는 것은 안드로겐제제를 사용한 것에 부분적으로 기인하는데, 이는 간 내부에서 악성 변형이 쉽게 일어나게 한다고 한다.²²⁾

어떤 Fanconi's 빈혈환자들에서는 면역결핍이 암 발생기전에 부분적으로 기여한다고 한다. 세포 배양실험을 통한 연구로 얻어진 자료에서는 Fanconi's 빈혈을 가진 환자들에게서 얻어진 세포들은 SV40 암유전자 바이러스 변형(transformation)에 대한 감수성이 증가되어 있음이 증명되었다.²⁰⁾

또 다른 임상적 증거라고 할 Condyloma acuminatum 감염은 인유두종 바이러스감염과 신생 종양과의 연관성을 의미할 수 있다.¹²⁾

본 증례의 환자에서도 재생불량성 빈혈을 진단받고 안드로겐제제를 꾸준히 복용한 점과 양측 자궁방 조직과 질측 절제부위에는 인유두종 바이러스감염의 특징적 병리 소견이라 할 수 있는 편평콘딜롬의 현미경적 소견이 확인된 점이 암으로 진행되는 주요 기여요인이었을 것으로 생각된다.

치료는 기본적으로 병기에 따라야 하겠다. 재생불량성 빈혈의 검사소견상 혈구감소가 심한 경우는 낮은 병기에서도 방사선 치료를 선택하는 경향을 보였다. 그러나 Edward가 보고한 외음부암 환자는 체외 방사선 조사를 하였고, 백혈구가 $2000/\text{mm}^3$ 에서 $1100/\text{mm}^3$ 으로 혈소판의 수치가 $75000/\text{mm}^3$ 에서 $30000/\text{mm}^3$ 으로 감소하면서 침윤성 암으로 진단받은지 3개월만에 폐혈증으로 사망하였다. 이 경우는 체외 방사선 조사로 인하여 골수손상을 가져와 재생불량성 빈혈이 악화됐을 것으로 생각된다. 본 증례에서는 수술과 방사선치료를 시행한 전후에 혈액 검사소견에서 골수손상을 심하게 보이지는 않았다(Table 1). 또 체강내 방사선 조사를 시행받던 환자는

는 기술적인 문제로 발생한 직장 출혈이 멈추지 않아 사망한 경우도 있었다.¹¹⁾ Kendall은 이상동(pyriform sinus)과 인두후두부에 발생한 편평상피 세포암 환자에게 전인후두식도절제술(total pharyngoesophagectomy)과 우측 경부 근치적 광결술, 영구적 기관개구술을 성공적으로 시행하여 2년 추적 검사에서 재발이 발견되지 않았다고 한다.¹⁵⁾ 따라서, 증례와 같은 환자가 드물고 질환 특성상 치료의 표준을 마련하기는 어렵겠으나 환자의 검사소견에 따라 최대한 유동성 있는 개별화된 치료계획을 수립하는 것이 중요하다고 생각된다. 또한 사망한 환자들에서 암 보다는 폐혈증이나 출혈이 직접사인으로 작용하였다는 점에서 환자감시가 더욱 중요하다는 것을 알 수 있다.

결론적으로 본 증례의 경우 첫째, 재생불량성 빈혈을 진단받았던 1989년부터 꾸준히 정기적인 자궁경부 세포도말검사를 받아왔었다면 암 발생 전 단계에서 발견하여 쉽게 치료할 수 있었을 것이다. 둘째, 수술 전 시행한 방사선 치료도 장골에 풍부하게 존재하는 골수의 손상으로 인한 재생불량성 빈혈의 악화를 예방하기 위하여 체외조사법보다는 체강내 방사선조사를 시행함으로써 방사선에 환자가 노출되는 양을 최소화한 점을 주목할 수 있다. 셋째, 수술하였을 경우 재생불량성 빈혈을 동반함으로써 발생 가능한 합병증인 지속적 대량출혈 및 감염의 기회를 줄이기 위하여 체강내 조사를 통한 방사선 치료를 먼저 시행하고, 수술범위를 축소하여 양측 난관 난소를 포함한 근막외 자궁적출술을 시행하였으며, 수술 후에는 항생제 투약 및 철저한 환자감시를 한 점 등에 의의가 있다고 하겠다.

재생불량성 빈혈 환자들이 발생한 암 자체로 인하여 사망하는 경우는 보고된 바 없다. 그 보다는 감염에 이은 폐혈증이나 출혈로 인하여 사망한 보고가 있으므로 이에 대한 임상적 주의관찰 및 예방이 중요하고, 증상이 있을 경우 검사를 통한 감시와 처치가 충분히 이루어져야 한다. 그리고 재생불량성 빈혈환자를 진료하는 의사는 반드시 암의 조기 발견을 위해 노력하여야 하며, 특히 산부인과 영역에서는 진단 당시부터 정기적인 자궁경부 세포도말 검사와 아직 보고된 바는 없으나 발병 가능성을 배제할 수 없는 난소암 발견을 위한 정기적 골반초음파검사를 시행하고, 암이 발견된 경우에는 병기에

만 충실한 치료보다는 환자의 상태를 평가하여 개별화된 치료해야 할 것으로 생각된다.

저자 등은 아주대 병원 산부인과에서 국내에 보고된바 없는 재생불량성 빈혈환자에서 병발한 자궁경부암 1례를 37세 여성에서 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Fujii T, Matsuzaki H. Case of cervix cancer complicated by aplastic anemia. *Nippon Rinsho* 1968;26:2065-7.
2. Young NS. Acquired aplastic anemia. *JAMA* 1999;282: 271-8.
3. Michael R. Swift, M.D. and Kurt Hirschhorn, M.D. Fanconi's Anemia. Inherited Susceptibility to Chromosome Breakage in Various Tissues. *Annals of Internal Medicine* 1966; 65(3): 496-503.
4. Wong TY, Chang PK, Leung CB, Szeto CC, Tam JS, Li PK. Parvovirus B19 infection causing red cell aplasia in renal transplantation on tacrolimus. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1132-6.
5. Mechelli S, Bolognesi S, Siuti E, Stefanelli A, Castiglioni MG. Methimazole-induced aplastic anemia. *Recenti Prog Med* 1999; 90: 470-2.
6. Alter BP, Kumar M, Lockhart LL, Sprinz PG, Rowe TF. Pregnancy in bone marrow failure syndrome: Diamond-Blackfan anaemia and Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 1999; 107: 49-54.
7. Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Bocconi P, Nagakura S, Green SW, Kirby MR, Kumar MS, Rosenfeld MS, Young NS. Poroxyssmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med* 1999; 131: 401-8.
8. Alexander W. Kennedy, MD. and William R. Hart, MD. Multiple Squamous-Cell Carcinomas in Fanconi's Anemia. *Cancer* 1982; 50: 811-814.
9. M. Steven Piver, M.D., F.A.C.O.G. Joseph J. Barlow, M.D., F.A.C.O.G. Vitune Vongtama, M.D., John Webster, M.D. Hydroxyurea and radiation therapy in advanced cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1974; 120(7): 969-72.
10. Joel M. Palefsky, Howard Minkoff, Leslie A. Kalish, Alexandra Levine, Henry S. Sacks, Patricia Garcia, Mary Young, Sandra Melnick, Paolo Moitti, Robert Burk. Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and High-Risk HIV Negative Women. *Journal of the National Cancer institute* 1999; 91(3): 226-235.
11. Teshima T, Inoue T, Inoue T, Ikeda H, Yamazaki H, Ohtani M, et al. Mid-dose rate intracavitary therapy for cervical cancer with a Selectron: a preliminary report. *Radiat Med* 1993; 11(6): 242-6.
12. Wilkinson EJ, Morgan LS, Friedrich EG Jr. Association of Fanconi's anemia and squamous cell carcinoma of the lower female genital tract with condyloa acuminatum. A report of two cases. *J Reprod Med* 1984; 29(7): 447-53.
13. W. J. Arnold, Charles R. King, Javier Magrina and Byron. Squamous cell carcinoma of the vulva and Fanconi anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 1980; 18: 395-7.
14. Kirshbaum JD, Matsuo T, Sato K, Ichimaru M, Tsuchimoto T, Ishimaru T. A study of aplastic anemia in an autopsy series with special reference to atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Blood* 1971; 38(1): 17-26.
15. Kendall Reed. DO, Thanjavur S. Ravikumar, M.D., Robert R. M. Gifford, M.D., Theodor B. Grade, M.D. The association of Fanconi's anemia and squamous cell carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 926-8.
16. Michael Swift. Fanconi's anemia in the genetics of neoplasia. 1971; 230(9): 370-3.
17. Gregory Sarna, M.D., Peter Tomasulo, M.D., Michel J. Lotz, M.D., Joseph F. Bubinak, M.D., and N. Raphael Shulaman, M.D. Multiple neoplasms in two siblings with a variant form of Fanconi's anemia. 1975; 36: 1029-33.
18. Arunas S. Vaitiekaitis, DDS, and William H. Grau, DMD. Squamous cell carcinoma of the mandible in Fanconi's anemia. *J Oral Surgery* 1980; 38: 372-3.
19. I.D.F. Schofield, DDS, FRCS(C), and A.T. Worth, BSc, DDS London. Malignant mucosal change in Fanconi's anemia. *J Oral Surgery* 1980; 38: 619-22.
20. Vaclav Klement, Melvin H. Freedman, Robert M. McAllister, Walter A. Nelson-Rees, and Robert J. Heuber. Differences in susceptibility of human cells to mouse sarcoma virus. *Journal of the National Cancer Institute* 1971; 47(1): 65-73.
21. F. Karup Pedersen, H. Hertz, C. Lundsteen, P. Platz, and M. Thomsen. Indications of primary immune deficiency in Fanconi's anemia. *Acta Pendiatr Scand* 1977; 66: 745-51.
22. Hersey P, Edwards A, Lewis R, Kemp A, McInnes J. Deficient natural killer cell activity in a patient with Fanconi's anemia and squamous cell carcinoma. Association with defect in interferon release. *Clin Exp Immunol* 1982; 48(1): 205-12.