

신장 동종 이식 수혜자에서 발병한 침윤성 자궁 경부암 1예

연세대학교 의과대학 산부인과학교실 · 일반외과학교실*
아주대학교 의과대학 산부인과학교실**

황경주 · 박찬규 · 김영태 · 김유선* · 박기일* · 유정현 · 장기홍** · 유희석**

=Abstract=

A Case of Invasive Cervical Carcinoma in Immunosuppressed Renal Allograft Recipient

Kyung Joo Hwang, M.D., Tchan Kyu Park, M.D., Young Tae Kim, M.D., Yu Seun Kim, M.D.,*
Ki Il Park, M.D.,* Jung Hyun Ryu, M.D., Ki Hong Chang, M.D.,** Hee Sug Ryu, M.D.**

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Yonsei University

Department of General Surgery, College of Medicine, Yonsei University

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Ajou University

A case of 42-year-old kidney transplant patient who developed invasive carcinoma of the cervix after immunosuppressive therapy is reported and the literature related to this disease is reviewed.

The iatrogenic immunosuppression in renal transplantation recipients has been associated with increased incidence of malignancy in these patients. In particular, immunosuppressed women are at greater risk of developing cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus type 16 or 18 infection.

So, all such individuals are required to receive periodic gynecologic examination before renal transplantation and at regular intervals thereafter so that the development of CIN may be diagnosed at an early stage and treated effectively.

I. 서 론

장기 이식 수혜자에서 동종이식 거부반응을 예방
및 치료하기 위해 Azathioprine과 같은 면역억제제

의 사용은 보편화 되어 있다.

이러한 면역억제제의 장기적 사용으로, 환자는 면
역저하상태에 이르러 쉽게 감염되고 또한 새로운
악성 종양의 발병이 증가된다.

Penn 등은 장기이식 수혜자에서 새로운 악성종양의 발병율이 6%에 달하며, 정상인에 비해 발병률이 80배나 증가한다고 보고하였으며,¹⁾ Porreco 등은 신장 이식 수혜자에서 자궁경부 상피내종양의 유병률이 정상인에 비해 14배나 증가한다고 보고하였다.²⁾

특히, 이들에게서 자궁 경부 및 하부 생식기 종양의 발병은 종양 유발 바이러스의 감염과 밀접한 관련이 있으며, 이의 원인균으로서 인유두종 바이러스가 밝혀졌다.³⁻⁷⁾

따라서 장기 이식을 받았거나, 자가면역질환으로 면역억제제를 사용하고 있는 모든 여성들은 악성종양을 예방 및 조기 진단하기 위하여 정기적인 부인과적 진찰, 세포진 및 필요에 따라 질확대경 검사가 필요하다.

저자들은 신장 동종이식 후 azathioprine, cyclosporine, prednisone의 면역억제제를 복용한 환자에서 발병한 침윤성 자궁경부암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증 례

환 자 : 김아숙, 42세, 주부.

주 소 : 질 출혈, 대하.

월경력 : 초경은 17세였고, 월경은 규칙적으로 28일 주기이며, 기간은 6~7일, 양은 보통이었으며, 생리통은 없었다.

산과력 : G3P2L2D0A1.

과거력 : 42세 환자는 1991년 7월 전신쇠약, 부종, 고혈압, 오심, 구토를 주소로 개인병원을 방문하여 만성 신부전증으로 진단받고, 혈액 투석요법을 주 2회 시행받아왔으며 1992년 3월 신장 동종이식을 시행받기 위해 본원에 전원되어, 1992년 4월 2일 우측 신장 동종이식술을 시행받고, 면역억제제인 cyclosporine 350mg 및 prednisone 17.5mg을 투여 받고 퇴원하였으나, 1992년 5월 1일 퇴원 후 1주일 만에 두통, 고혈압, 빈뇨, 체중 증가 등의 급성 거부반응의 증상이 나타나 Solumedrol 맥요법(pulse therapy: 500mg×4회) 및 azathioprine 25mg, cyclosporine 250mg, prednisone 12.5mg의 3중 요법 시

행 받고, 회복 후 퇴원하였으며, 그 후 특별한 문제 없이 외래 추적 관찰 중이었다.

가족력 : 특이 사항 없음.

현병력 : 42세 환자는 1993년 8월 질 출혈 및 대하를 주소로 개인 병원에서 자궁경부 세포진검사상 특이소견 없이 만성 자궁 경부염의증으로 본원에 전원되어 1993년 9월 본원에서 시행한 자궁경부 세포진 검사에서 소수의 비정형 선세포가 발견되어, 질확대경 조준하 자궁경부 조직생검을 시행하여 각 질화 대세포형의 침윤성 자궁경부암으로 확진되어 본원에 입원하였다.

이학적 소견 : 입원당시 전신상태는 양호하였으며, 혈압은 110/70mmHg, 맥박은 78회/분이었다고, 특별한 이상소견은 없었다.

골반내진소견 : 자궁은 정상 크기였고, 양측 부속기에 이상소견은 없었으며, 자궁경부의 암병소 크기는 3cm이고 표재성이었으며, 양측 자궁방결합조직은 정상 소견이었다.

검사 소견 : 기초 종합검사로서 시행한 혈액학적 검사상 혈색소는 12.2 g/dl, 혈소판 201,000/mm³, 백혈구 9330/mm³, 혈구용적비 39.5%를 나타내었고, 뇨 검사, 일반화학검사, 간기능 검사, 혈액응고 검사 모두 정상 소견이었으며, 흉부 X선, 직장경 검사 소견도 정상이었으며, 복부-골반 자기공명단층촬영상 임파절이나 자궁방결합조직에 전이 소견없이 자궁경부내 국한된 소견으로 세계 산부인과연맹(FIGO) 분류상 병기는 제 1b기이었다.

치 료 : 치료전 개복에 준한 광범위 전자궁 절제술 및 우측 난소난관적출술, 좌측 골반임파절 절제술, 우측 신장 이식으로 인하여 우측 선택적 골반임파절 절제술 및 충수돌기 절제술을 시행하였다.

병리학적 소견 : 자궁은 크기가 10×5cm이며 대칭적이고 표면은 매끄러웠으며, 자궁 경부는 후면이 용기되어 있고 절단면상, 백회색의 침윤성 암조직으로 크기가 1.5cm정도이었고 질은 약 3cm정도 절단되었다. 현미경적 소견상, 임파절 전이(0/22)나 자궁방결합조직에 침윤소견 없이 각질화 대세포형의 침윤성 자궁경부암이었다.

수술후 경과 : 수술전후 면역억제제를 용량 감소나 중단없이 일일 용량 azathioprine 50mg, cyclo-

sporine 250mg, prednisone 10mg으로 복용하였으며, 수술후 경과는 양호하여 수술후 15일째에 특이한 합병증없이 퇴원하였으며, 현재 외래 추적 관찰 중이다.

III. 고 찰

신장 동종 이식 후 면역억제제를 투여한 환자에서 자궁경부 상피내 종양을 1969년 Gupta 등⁸⁾이 처음 보고한 이래로, 여러 보고자들에 의해 자궁 경부 상피내 종양,^{9,10)} 자궁 경부 상피내암^{9,11,12)} 및 침윤성 자궁경부암¹⁴⁾이 계속해서 보고되었다. 1972년 Penn과 Starzl 등은 Denver transplantation center에서

신장 동종 이식 수혜자를 대상으로 분석한 결과, 이들에게서 신생암의 발병율이 4.9%에 달하며 정상 대조군에 비해 악성 종양의 발병율이 80배에 달한다고 보고하였다. 또한, 이들 신생암중에서 62%가 상피성이고, 38%가 간엽성이며 망상세포성육종이 22%로 가장 많으며, 자궁경부 상피내암이 8%에 달한다고 보고하였다.²⁾ 1975년 Porreco 등은 224명의 장기 이식 수혜자에서 16명의 자궁경부 상피내종양과 2명의 침윤성 자궁경부암이 발병하여 자궁 경부암이 신생암의 8%를 차지하며, 이는 신장 이식 수혜자에서 정상 대조군에 비해 자궁 경부 상피내 종양의 발병율이 14배나 높다고 보고하였다.²⁾

이처럼 장기 이식 수혜자에서 신생암의 높은 발병율은 장기 이식후 급, 만성 거부반응을 예방 및



Fig. 1. The uterus and right adnexa. Ill defined gray white tumor tissue was noted in posterior uterine cervix.



Fig. 2. Photograph shows infiltrating tumor cell nests of squamous cell carcinoma, large cell keratinizing type, in uterine cervix (H & E, x40).

치료하기 위하여 면역억제제의 장기적 사용이 불가피하며 이에 따라 인위적 면역저하 상태에 놓이기 때문이다. 신장이식 수혜자에서 뿐만아니라, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루프스, 신증후군, 궤양성 대장염 및 건선등에서도 치료제로 면역억제제 사용을 사용함에 따라 암의 발병빈도의 증가가 보고되는 데,^{10,15,16)} 면역억제제를 사용중인 환자에서 이러한 암 발병 빈도의 증가는 첫째, 손상된 면역 감시체계 둘째, 외부 조직적합성 항원에 의한 림프세망 내피성 체계의 지속적인 항원성 자극으로 인한 악성변환 셋째, 암유발 바이러스에 대한 감수성의 증가 넷째, 장기이식 혹은 면역억제제 사용전에 증상 없이 존재하던 암의 발병 다섯째, 면역억제제 자체가 발암 물질일 가능성 여섯째, 흡연이나 방사선등의 노출로 인한 상승작용 등을 들 수 있다.

1977년 zur Hausen 등³⁾이 인유두종 바이러스가 여성 하부생식기의 상피내종양의 병인에 관여한다고 보고한 이래, 1981년 Shokri-Tabibzadeh 등¹⁴⁾이 4명의 면역억제상태 놓인 환자에서 콘딜로마 감염을 보고하였으며 1983년 Schneider 등⁴⁾은 신장 이식 수혜자 132명에서 콘딜로마 및 자궁경부 상피내종양의 유병율이 각각 8.3%, 4.5%로 대조군에 비해 각각 5.5배, 7배나 높으며, 따라서 콘딜로마가 자궁경부암의 바이러스 감염에 의한 전암 병소라는 가설을 뒷바침하였다. 1984년 Sillman 등⁵⁾은 면역저하 상태에 놓인 20명 모두에서 자궁 경부 상피내종양 및 인유두종 바이러스 감염의 특징적인 소견인 koilocytosis를 관찰하였으며, 1987년 Schneider 등⁶⁾은 증등도 및 중증 상피내 종양에서 인유두종 바이러스 16/18 유형에 의한 감염이 높고, 또한 자궁 경부 상피내암으로의 진행과 연관이 있음을 보고하였으며, 1989년 Alloub 등⁷⁾은 신장 동종 이식 수혜자에서 정상 대조군에 비해 인유두종 바이러스 16/18 유형에 의한 감염이 높다고 보고하였다.(27%:6%) 이러한 차이는 장기 동종 이식후 면역저하 상태에 놓인 환자에서 인유두종 바이러스 감염에 의한 중증 자궁 경부 상피내 종양 및 자궁경부 상피내암의 높은 유병률과 직접적인 연관이 있다고 하겠다.

자궁경부암을 예방하고 근치하기 위해서는 침윤

성 자궁경부암으로 진행되기 전에 자궁경부 전암 병소를 조기에 발견하여 치료하는 것이 무엇보다도 중요하다. 자궁 경부 세포진 검사는 쉽고 비용이 저렴하나 환부의 위치나 부위를 정확히 알 수 없는 단점때문에 위음성률이 높다. 따라서 장기 이식을 받았거나, 다른 질환으로 면역억제제를 장기간 사용해야 함에 따라 인위적 면역저하에 놓인 환자에 있어서 자궁경부 상피내종양 및 인유두종 바이러스 16/18 유형의 감염이 높기 때문에 정기적인 세포진 검사와 질확대경 검사로 조기에 전암 병소를 발견하여 치료해야 한다.

IV. 결 론

저자들은 신장 동종이식후 azathioprine, cyclosporine, prednisone의 면역억제제를 복용한 환자에서 발병한 침윤성 자궁경부암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

- References -

1. Penn I, Starzl TE: A summary of the status of de novo cancer in transplant recipients. *Transplant Proc* 1972;4:719-732.
2. Porreco R, Penn I, Droegemueller W, et al.: Gynecologic malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients. *Obstet Gynecol* 1975;45:359-364.
3. zur Hausen H: Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977;78:1-30.
4. Schneider V, Kay S, Lee HM: Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983;27:220-224.
5. Sillman F, Stanck A, Sedis A, et al.: The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:300-308.

6. Schneider V, Sawada E, Gissman L, et al.: Human papillomaviruses in women with a history of abnormal Papanicolaou smears and in their male partners. *Obstet Gynecol* 1987;69:554-562.
7. Alloub MI, Barr BB, McLaren KM, et al.: Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *B.M.J.* 1989;298:153-156.
8. Gupta PK, Pinn VM, Taft PD: Cervical dysplasia associated with azathioprine(Immuran) therapy. *Acta Cytosol* 1969;13:373-376.
9. Kay S, Frable WJ, Hume DM: Cervical dysplasia and cancer developing in women on immuno-suppression therapy for renal homotransplantation. *Cancer* 1970;26:1048-1052.
10. Schramm G: Development of severe cervical dysplasia under treatment with azathioprine(Immuran). *Acta Cytosol* 1970;14:507-509.
11. Pritzker KPH, Huang SN, Marshall KG: Malignant tumors following immunosuppressive therapy. *Can Med Assoc* 1970;103:1362-1365.
12. Zukoski CF, Simmons JL, Killen DA, et al.: Cancer in patients on immunosuppressive therapy: Transplanted and spontaneous. *JAMA* 1968;204:537.
13. Tallent MB, Simmons RL, najarian JS, et al.: Primary carcinoma of the cervix appearing in immunosuppressed renal transplant recipients. *Am J Surg* 1975;109:663-664.
14. Shokri-Tabibzadeh S, Koss LG, Molnar J, et al.: Association of human papilloma virus with neoplastic processes in the genital tract of four women with impaired immunity. *Gynecol Oncol* 1981;12:129-140.
15. Penn I, Starzl TE: Immunosuppression and cancer. *Transplant Proc* 1972;4:719-732.
16. Hodgkinson DJ, Williams TJ: Endometrial carcinoma associated with azathioprine and cortisone therapy: A case report. *Gynecol Oncol* 1977;5:308-312.
17. Balachandran I, Galagan KS: Cervical carcinoma in situ associated with azathioprine therapy: A case report and literature review. *Acta Cytosol* 1984;28:699-702.
18. Penn I: Malignancies associated with immuno-suppressive or cytotoxic therapy. *Surgery* 1978;83:492-501.
19. Penn I: Second malignant neoplasms associated with immunosuppressive medication. *Cancer* 1976;37:1024-1032.
20. Leckie GB, Cotton RE: Simultaneous in situ carcinoma of the cervix, vulva and perineum after immunosuppressive therapy for renal transplantation. *Br J Obstet Gynecol* 1977;84:143-148.
21. Ludwig ME, Lowell DM, Livolsi VA: Cervical condylomatous atypia and its relationship to cervical neoplasia. *Am J Clin Patho* 1981:255-262.
22. Donohue LR: Colposcopic and cytologic evaluation of women undergoing immunosuppressive therapy. *J Reprod Med* 1974;12:194-196.
23. Mzclean AB, Lynn KL, Bailey RR, et al.: Colposcopic assessment of the lower genital tract in female renal transplant recipients. *Clin Nephro* 1986;26:45-47.