大韓氣管食道科學會誌
Vol.15. No.2, Dec. 2009

□증 례□

성인에서 발생한 다발성 기관 유두종증에 대한 경직성 기관지경을 이용한 치험 1 예

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과학교실
정 복 현 · 임 재 민 · 김 미 혜

Rigid Bronchoscopic Treatment for an Adult Case of Multiple Squamous Papillomatosis in the Trachea

Bock Hyun Jung, M.D., Jae Min Lim, M.D., Mi Hye Kim, M.D.
Department of pulmonology and critical care medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

A 57 year old human immune virus(HIV)-positive male presented with a progressive dyspnea for 6 months. Chest CT showed multiple polypoid masses arising from upper tracheal wall. Bronchoscopic examination revealed that multiple large cauliflower-like polypoid tumors was obstructing tracheal lumen. They were diagnosed as multiple squamous papillomas and were removed by Nd:YAG laser photocoagulation and rigid bronchoscopic treatment. The tumors were histologically diagnosed as squamous papilloma infected with human papilloma virus(HPV) type 6 and 11 in in-situ hybridization. Rigid bronchoscopy might be safer and more efficient than flexible bronchoscopy for the treatment of multiple tracheal papillomatosis obstructing tracheal lumen because of easy establishment of airway patency and direct use of rigid bronchoscope itself for tumor resection.

Key word: tracheal papilloma, bronchoscopy, Laser bronchoscopy.

서 론

재발성 호흡기 유두종은 주로 소아에서 후두부에 흔히 발생하는 것으로 알려져 있으나 성인에서도 드물게 발생한다.[1] 기관에 발생하는 다발성 유두종증은 대개 후두에서 발생하는 재발성 유두종이 기관 아래로 퍼져서 발생하는 경우가 대부분이며 원인으로 사람유두종바이러스(HPV) 감염에 의해 발생한다. 이러한 다발성 호흡기 유두종은 조직학적으로 양성 종양이나 드물게 악성종양으로 발전할 수 있고 재발을 잘하여 완치가 거의 불가능하다. 치료는 국한된 경우 외과적 절제가 원칙이나 최근 내시경적 치료술의 발달로 악성 종양 가능성 낮고, 다발성 유두종에서 반복적 치료가 가능한 내시경적 치료가 흔히 사용되고 있다.[2] 기관에 발생한 다발성 유두종증에 이용되는 내시경적 치료법으로 시술자의 경험과 이용 장비에 따라 여러 가지 방법들이 보고되어 있으나 효과적인 치료 방법에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

저자 등은 성인 남자 환자에서 6형과 11형 HPV 복합 감염으로 기관에 발생한 다발성 유두종증을 경직성 기관지경과 Nd-YAG 레이저를 이

교신저자 : 정복현, 강원도 강릉시 사천면 방동리 415 강릉아산병원 호흡기내과
Tel: 033-610-3319 Fax: 033-641-8066
E-mail: jbhjhj@naver.com

용하여 치료한 경험을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

최근 6개월 전부터 서서히 심해지는 호흡곤란을 주소로 57세 남자가 외래로 내원하였다. 병력상 객혈은 없었으나 기침과 옅은 녹황색 객담을 동반하였다. 과거력상 25년 전 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염후 현재 강력한 항레트로바이러스 요법(highly active antiretroviral therapy, HAART)을 받고 있으며 환자의 최근 HIV에 대한 RT-PCR검사에서 탐지되지 않는 수준이며 말초 혈액 검사에서 CD4 임파구는 1200/mm^{3}이였다. 환자는 13년 전에 성대 폴립과 애성으로 타병원 이비인후과에서 여러 차례 시술을 받은 과거력이 있었다. 환자는 내원 2주전에 이비인후과 검사에서 성대에는 이상 소견이 보이지 않았으나 성문하 종괴 소견을 보여 시행한 경부 컴퓨터 단층촬영(CT)상에 기관내 종양 소견을 보여 전원 되었다. 직업은 요리사였으며 70갑년의 애연가 였다.

Fig. 1. Computed tomography of neck shows multiple masses in the upper tracheal lumen.

내원시 활력징후는 혈압 140/75 mmHg, 심박수 86회/분, 호흡수 22/분, 체온 36.8℃ 였다. 흉부 청진상 천명이나 협착음은 들리지 않았으나 양측 흉부의 호흡음이 전반적으로 감소되어 있었다.

말초 혈액 검사에서 혈색소 15.8 g/dl, 백혈구 14,400/mm^3(중성구 4900/mm^3,임파구 7900/mm^3,단핵구 1200/mm^3), 혈소판 337,000/mm^{3}였고 생화학 검사와 혈액 응고 검사는 정상 소견 이였다. 경부 CT상 상부 기관 내강에 국한된 다발성 종양이 보였으며 주위에 임파절 병변은 보이지 않았다(그림 1). 굴곡성 기관지경 검사에서 성대아래 상부 기관벽을 따라 꽃양배추 모양의 다발성 종양들이 기관 내강을 60%이상 막고 있어 조직 검사에 따른 기도 출혈 및 기도 폐쇄의 위험성이 있고 종양의 형태상 유두종에 의한 기관 폐쇄가 강력히 의심되어 다음날 경직성 기관지경을 이용한 치료 내시경을 시행하였다(그림 2A). Propofol과 remifentanyl로 마취 후 자발보조환기 하에 경직성 기관지경(Bryan Corp, Woburn, MA)을 종양 입구 부위까지 삽관 후 종양의 정확한 침범 부위와 위치를 확인하기 위해 굴곡성 기관지경을 경직성 기관지경을

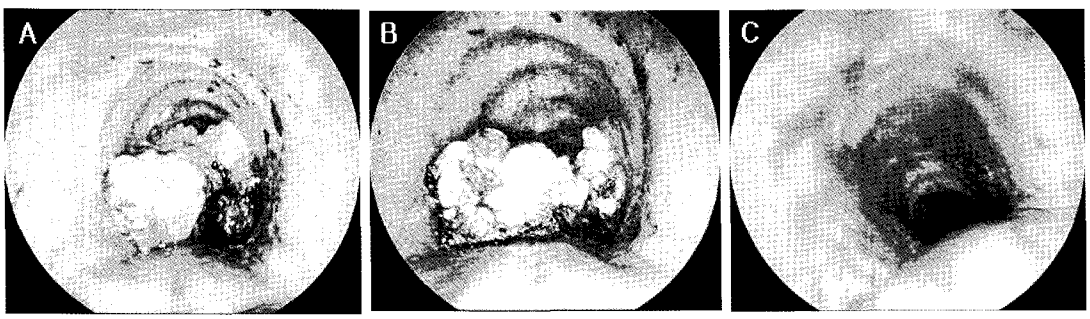

Fig. 2. (A) The multiple cauliflower-like polypoid tracheal papillomatosis are obstrucing the tracheal lumen on rigid telescope. (B) After complete blanching by Nd:YAG laser photocoagulation. (C) Restored airway patency immediately after laser therapy and rigid bronchoscopic resection of multiple papillomas.

통해 삽입하여 종양 아래의 기관 및 기관지를 검사하였다. 기관지경 소견상 성대 아래의 상부 기관에 국한된 종양이 기관벽에 다발성으로 자라나와 기도 내강을 막고 있는 소견을 보여 먼저 레이저 카테터를 경직성 기관지경을 통해 삽입하여 Nd:YAG 레이저를 이용하여 종양 표면에 대해 광응고(3379 joule)를 시행 하였다(그림 2B). 이후 경직성 기관지의 앞쪽 경사면을 이용하여 종양을 절개하고 절제된 종양은 큰 직경의 흡인 카테터를 이용하여 제거하고 기관벽에 남은 종양 조직은 레이저와 경직성 기관지경용 생검겸자를 이용하여 제거하였다(그림 2C). 제거된 종양의 병리 조직 검사에서 편평상피 유두종으로 진단되었다(그림 3). 종양 조직에서 시행한 in situ hybridization 검사에서 6형 과 11형 HPV 동시 감염이 확인 되었다. 환자는 시술 다음날 호흡곤란이 많이 개선된 채 다른 합병증의 소견 없이 퇴원하여 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

기관에서 발생하는 다발성 유두종증은 대개 후두에서 일차적으로 발생하여 기관으로 침범하여 발생한다. 이러한 후두 유두종이 기관 침범율은 2-17%로 보고되어 있다.[3] 재발성 호흡기 유두종증은 발병 연령과 후두 침범유무에 따라 임상경과나 악성세포전환에 차이가 있어 소아형과 성인형으로 나누어 진다. 후두 유두종을 가진 성인 환자의 소수에서 하부기도로 유두종이 퍼지고 대부분의 성인 환자에서는 후두 침범 없이 기관-기관지에 다발성 유두종이 발생한다.[4] 본 증례는 내원시 후두 유두종이 없이 기관에 국한된 다발성 유두종이 발견되었으나 과거 병력상 13년 전에 후두 유두종으로 추정되는 폴립으로 수차례 시술을 받은 병력이 있어 후두 유두종이 기관으로 퍼진 것으로 추정된다. 더욱이 하부기도로 퍼지는 후두유두종을 가진 성인 환자나 후두 침범 없이 기관지 유두종이 발생한 성인 환자들은 악성세포전환의 발생율이 높은 남자 환자들로 알려져 있다.[4-6]

다발성 유두종증은 HPV 감염과 관련이 있으며[7] 6형과 11형 HPV 감염은 악성 잠재력이 낮은 것으로 알려져 있는데 재발성 호흡기 유두종증의 90%에서 발생하며 특히 11형 HPV 감염이 더 흔하다.[7,8] 일반적으로 16형과 18형 HPV 감염은 항상 나쁜 예후와 관련이 있는 반면에 저 위험군인 6형과 11형 HPV은 대부분이 양성의 임상 경과를 가지는 것으로 알려져 있다. 그러나 흡연, 방사선 조사, 세포독성약물 혹은 DNA 손상을 일으키는 다른 바이러스의 감염 등 위험 요소들에 의해 6

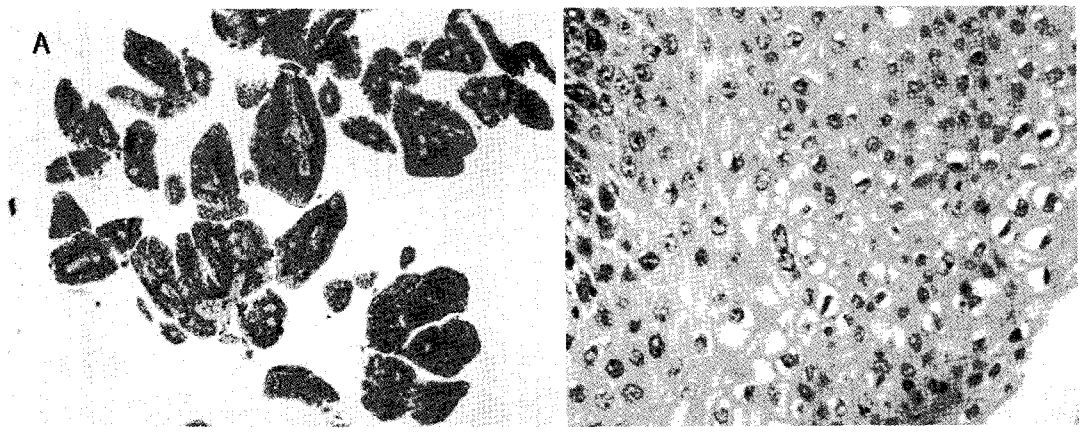

Fig. 3. (A) Pathologic findings of tracheal tumors show squamous cell papilloma with central fibrovascular core (H&E stain, ×40). (B) The papilloma tissue with feature of koilocytic atypia and squamous metaplasia have no evidence of malignant transformation (H&E stain, ×200).

형 혹은 11형 HPV 감염이 호흡 기도에서 발암 효과를 가질 수 있어 일부 6형 혹은 11형 HPV 감염된 다발성 유두종증에서도 편평세포상피암이 발생하는 것으로 보고되어 있다.[9,10]

호흡기 유두종증의 치료 목적은 비록 재발 가능성은 높지만 종양이 없는 상태를 이루고 호흡을 위해 적절한 기도를 유지하는 것이다.[1] 여러 문헌의 보고에 의하면 외과적 절제와 내시경적 치료 사이에 예후에서 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있어 외과적 절제는 악성이 의심되거나 종양 바닥이 넓고 국소 부위에 국한된 경우에 시행하고, 본 증례와 같이 악성 가능성이 낮은 다발성 재발성 편평상피 유두종증의 경우는 반복적인 치료가 가능한 내시경적 치료가 적절하다.[11]

HPV은 내시경상에 정상으로 보이는 점막에도 존재하므로 현재로써는 감염되지 않은 상피층과 정상으로 보이나 감염된 상피층을 구분하기 불가능하다.[2] 그러므로 본 증례같이 6형 및 11형 HPV 감염이 원인인 편평상피 유두종증은 저 위험군이지만 흡연력이 있는 성인 환자에서는 악성 진행 가능성이 있고 또한 종양의 재발을 줄이기 위해서 가능한 종양을 완전히 제거하는 것이 필요하다. 기관지경을 통해 레이저나 다른 응고법을 이용하여 대부분의 유두종을 제거하는 것이 가능하나 종양 절제를 위해 사용하는 레이저 등에 의해 정상적인 기관 점막의 손상으로 이차적인 기관 협착이나 합병증이 발생하지 않도록 주의하는 것이 중요하다.[1] 특히 추가적인 바이러스 감염의 확산과 감수성 조직의 염증 반응에 의한 종양의 재발 및 확산을 막기 위해 치료 내시경시 기관 점막의 이차적인 손상을 주지 않는 것이 중요하며[12] 항식도역류제, 항바이러스제의 투여가 보조 요법으로 고려되어야 하며[13-15] 최근 혈관내피세포 성장인자 억제제인 bevacizumab이 유두종의 재발에 효과가 있다[16]는 보고가 있다.

일반적으로 하기도에 발생한 종양에 대해서 치료 내시경을 시행하기 전에 종양의 조직학적 진단 및 종양의 침범 깊이와 정도를 정확히 평가하는 것이 필수적이다. 그러나 본 증례와 같이 종양이 상부 기관에 위치하고 종양에 의한 유의한 기도 폐쇄가 있는 경우에는 적절한 기도 확보 후에 내시경적 시술을 시행하는 것이 안전하다. 본 증례는 우선 경직성 기관지경을 종양 상부까지 삽관하여 기도를 확보한 후에 굴곡성 기관지경을 통하여 하부 기관 및 기관지에 대한 자세한 검사를 시행 한 후에 조직 검사와 함께 종양제거를 위한 내시경적 처치를 동시에 시행 하였다,

기관 유두종의 내시경적 치료는 전기 소작, 아르곤 혈장응고법, 냉동 요법, 광역학 치료 등을 이용한 여러 가지 방법들이 보고 되어 있으나 주로 레이저(CO_2, KTP, Nd:YAG, Pulsed dye)를 사용한 시술이 가장 많이 이용되어 왔다.[17-20] 이러한 방법들 중 어느 방법이 더 유용한지는 시술 방법 간의 비교 연구가 필요하나 대상 환자가 매우 드물고 대개는 시술자의 경험과 이용할 수 있는 장비에 의해 치료가 이루어져 아직은 비교 연구가 보고되지 않고 있다.

일반적으로 기관내 작은 종양은 의식하 얕은 진정하에 국소마취 후 굴곡성 내시경을 통해 레이저를 사용하여 종양을 제거할 수 있다. 그러나 본 증례와 같이 종양에 의한 기도협착이 심하여 시술 중에 기도 확보가 어려운 경우에는 치료 내시경을 위해 경직성 기관지경을 이용하면 많은 장점을 가진다.

본 증례에서 기관 유두종이 기관 내경을 유의하게 막고 있어 굴곡성 기관지경을 이용한 치료 내시경 시에 동반되는 출혈 및 레이저로 인한 조직의 탄화 및 기화(vaporiazation) 가스의 발생으로 호흡 장애의 위험성이 높았다. 그러므로 환자를 전신 마취 하에 경직성 기관지경를 이용하여 안전하게 기도를 확보한 후에 종양에 대한 처치를 시행하였다. 또한 본 증례처럼 절제할 종양이 다발성으로 존재하는 경우 굴곡성 기관지경을 통해 레이저 만으로 종양을 모두 제거하려면 많은 시간이 소요되며 여러 차례의 시술이 필요하다[21]. 또 다른 방법으로는 종양 표면을 광응고 시킨 후 경직성 기관지경의 원위부 경사면을 이용하여 부서지기 쉬운 유두종 종양을 신속히 절제하고 일부 남은 종양 조직은 레이저와 생검겸자를 이용하여 기계적으로 제거하므로써 짧은 시술 시간 안에 효과적으로 종양을 제거할 수 있다.[22] 본 증례에서는 후자와 같은 방법으로 전체 시술 시간

을 30분 이내로 줄일 수 있었다.

레이저 에너지에 의한 종양 조직의 기화로 인해 발생하는 가스는 환자의 호흡에 지장을 줄 수 있고, 바이러스에 감염된 유두종에 대한 레이저 조사 시 발생하는 연기나 가스 속에 활동성 바이러스 DNA가 포함되어 있어 시술에 참가한 의료인들의 감염을 일으킬 가능성도 보고된 바 있어 레이저 시술 중 종양 조직에서 발생하는 기화 가스의 적절한 배기가 매우 중요하다.[23] 그러므로 굴곡성 기관지경에 비해 경직성 기관지경을 이용 시 직경이 큰 흡입 카테터를 경직성 기관지경을 통해 광응고 부위 가까이 유치시켜 레이저 치료로 인해 발생하는 기화 가스를 지속적이고 효과적으로 배출시킬 수 있어 시술자나 의료인의 HPV 감염의 위험성을 줄일 수 있다.

비록 경직성 기관지 삽관을 위한 전신마취가 필요하지만 이와 같은 장점들로 기관에 발생한 다발성 유두종의 내시경적 치료에는 경직성 기관지경을 이용하는 것이 매우 효과적이고 유용할 것으로 사료된다.

References

1. Derkay CS, Wiatrak B. *Recurrent respiratory papillomatosis: a review. Laryngoscope 2008; 118:1236-47.*
2. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. *Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265:147-51.*
3. Singer DB, Greenberg SD, Harrison GM. *Papillomatosis of the lung. Am Rev Respir Dis 1966;94:777-83.*
4. al-Saleem T, Peale AR, Norris CM. *Multiple papillomatosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic study of eleven cases. Cancer 1968;22:1173-84.*
5. DiMarco AF, Montenegro H, Payne CB, Jr., Kwon KH. *Papillomas of the tracheobronchial tree with malignant degeneration. Chest 1978; 74:464-5.*
6. Ogilvie OE. *Multiple papillomas of trachea with malignant degeneration; report of two cases. AMA Arch Otolaryngol 1953;58:10-8.*
7. Smith EM, Pignatari SS, Gray SD, Haugen TH, Turek LP. *Human papillomavirus infection in papillomas and nondiseased respiratory sites of patients with recurrent respiratory papillomatosis using the polymerase chain reaction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993;119:554-7.*
8. Steinberg BM. *Human papillomaviruses and upper airway oncogenesis. Am J Otolaryngol 1990;11:370-4.*
9. Guillou L, Sahli R, Chaubert P, Monnier P, Cuttat JF, Costa J. *Squamous cell carcinoma of the lung in a nonsmoking, nonirradiated patient with juvenile laryngotracheal papillomatosis. Evidence of human papillomavirus-11 DNA in both carcinoma and papillomas. Am J Surg Pathol 1991;15:891-8.*
10. Rady PL, Schnadig VJ, Weiss RL, Hughes TK, Tyring SK. *Malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis associated with integrated human papillomavirus type 11 DNA and mutation of p53. Laryngoscope 1998;108:735-40.*
11. Naka Y, Nakao K, Hamaji Y, Nakahara M, Tsujimoto M, Nakahara K. *Solitary squamous cell papilloma of the trachea. Ann Thorac Surg 1993;55:189-93.*
12. Soldatski IL, Onufrieva EK, Steklov AM, Schepin NV. *Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. Laryngoscope 2005; 115:1848-54.*
13. Spiegel JH, Andrus JG, Stefanato CM, Heeren T. *Histopathologic effects of cidofovir on cartilage. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133:666-71.*
14. McKenna M, Brodsky L. *Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005; 69:597-605.*
15. Haglund S, Lundquist PG, Cantell K, Strander H. *Interferon therapy in juvenile laryngeal*

papillomatosis. Arch Otolaryngol 1981;107:327-32.

16. Nagel S, Busch C, Blankenburg T, Schutte W. *[Treatment of respiratory papillomatosis--a case report on systemic treatment with bevacizumab]. Pneumologie 2009;63:387-9.*
17. Tasca RA, McCormick M, Clarke RW. *British Association of Paediatric Otorhinolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:1183-7.*
18. Shikowitz MJ, Abramson AL, Steinberg BM, DeVoti J, Bonagura VR, Mullooly V, et al. *Clinical trial of photodynamic therapy with meso-tetra (hydroxyphenyl) chlorin for respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131:99-105.*
19. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak A. *Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:1427-31.*
20. Bergler W, Honig M, Gotte K, Petroianu G, Hormann K. *Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation. J Laryngol Otol 1997;111:381-4.*
21. Yoo JS, Yoon SM, Kim MO, Sohn JW, Yang SC, Yoon HJ, et al. *A Case of Tracheal Papillomas Treated With Bronchofibroscopic Nd-YAG Laser Therapy. Tuberc Respir Dis 1999;47:857-62.*
22. Dumon MC, Cavaliere S, Vergnon JM. *[Bronchial laser: techniques, indications, and results]. Rev Mal Respir 1999;16:601-8.*
23. Hallmo P, Naess O. *Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. Eur Arch Otorhinolaryngol 1991;248:425-7.*