

Human herpes virus-8(HHV-8) 감염과 연관된

악성 신생물

교보생명 보험심사팀

이영인, MD, PhD

Human herpes virus-8(HHV-8) associated malignancies

KYOBO Life Insurance Co., Ltd

Youngin Lee, MD, PhD

서론

AIDS 환자에서 카포시 육종 Kaposi sarcoma(KS) 발병률이 90%에 이르는 것이 알려지면서 1994년 Chang 등이 AIDS 감염자에서 발병한 카포시 육종 Kaposi sarcoma(KS) 에서 계층 분석을 시행한 결과, 새로운 인간 헤르페스 바이러스 감염이 처음으로 확인되었다⁽¹⁾. 이어서 진행된 연구들에서 HIV 감염 여부와 무관하게 카포시 육종 Kaposi sarcoma(KS) 에서 동일한 herpesvirus-like DNA sequences 가 확인되면서 인간 헤르페스 바이러스 8(HHV-8) 또는 카포시 육종 연관 헤르페스 바이러스(KSHV)로 명명되었다⁽²⁾.

인간 헤르페스 바이러스 8(HHV-8) 전파 경로는 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 수직 감염, 성교, 수혈, 장기 이식 등이 감염 경로로 제기되고 있으며 HIV 감염자에서 높은 유병률이 보고되고 있다^{(3),(4)}. 면역이 정상인 소아들에서 인간 헤르페스 바이러스 8(HHV-8) 원발 감염 시 얼굴에서 시작되어 체간 및 사지로 퍼지는 양상의 반구진성 발진 및 발열 등이 보고되었다⁽⁵⁾. 뿐만 아니라 인간 헤르페스 바이러스 8(HHV-8) 감염은 HIV 감염이나 장기이식 후 면역억제제 사용 등으로 면역이 저하된 숙주를 중심으로 악성 신생물 발병에도 관련되어 있음이 점차 알려지게 되었다. 즉, 인간 헤르페스 바이러스 8(HHV-8)은 처음 바이러스가 확인된 카포시 육종 Kaposi sarcoma(KS)의 발병 인자일 뿐 아니라, 다중심성 캐슬만씨 병 multicentric Castleman's disease (MCD), 형질세포모구성 림프종 plasmablastic lymphoma, 원발성 삼출액 림프종 primary effusion lymphoma (PEL) 발병에도 관련되어 있음이 알려지면서 oncogenic virus로 여겨지게 되었다⁽⁶⁾. 최근 청구된 암 진단 보험금 신청건들 중 HHV-8 감염 양성인 사례가 2예 있어 HHV-8 감염과 연관된 악성 신생물에 대한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2012년 1월 15일 게재승인 : 2012년 2월 1일
교신저자 : 이영인 (domi0718@kyobo.com)

증례 1.

환자 : 남자. 62세
주소 : 호흡곤란
현병력: 내원 1달 전부터 호흡곤란 증상 있어 2011년 12월 20일 ** 대학병원 내원하였다. 의식 저하 및 산소 포화도 저하 소견 보여 2011년 12월 20일부터 중환자실 입원하였으며 입원 후 복수, 흉수 확인되시어 감별 진단 위해 천자 후 각각 세포 병리 검사 시행하였다. 2011년 12월 28일 보고된 복수에서 시행된 세포병리 검사 상 원발성 삼출성 림프종 진단되었다. 과거력: 1997년 당뇨병, 2007년 고혈압 진단 받은 환자로 만성 신부전증, 갑상선 기능저하증 기왕력자이다.
검사 소견: 2011년 12월 27일 시행, 2011년 12월 28일 보고된 복수에서 시행된 세포병리 검사 상 원발성 삼출액 림프종에 합당한 비정형 림프 세포들이 관찰되었다. 동반 시행된 면역조직화학 염색에서 HHV8 +, LCA -, CD 20-, CD30 focal +, CK- 소견을 보여 원발성 삼출액 림프종으로 진단되었다. 2011년 12월 30일 흉수에서 시행된 세포 병리 검사 상 악성도를 확정할 수 없는 비정형 세포들만 관찰되었으며 2011년 12월 30일 시행된 골수 검사 상 30-40% 세포 충실도를 보이며 HHV-8 immunostain 상 positive cell은 관찰되지 않았다. 2012년 1월 19일 뇌척수액에서 시행된 세포 병리 검사에서는 악성 세포들이 관찰되지 않았다.
치료 및 경과: 중환자실 입원 유지하고 있으며 합병된 폐렴에 대한 치료 및 인공호흡기 유지 중이다.

증례 2.

환자 : 남자. 58세
주소 : 좌측 발바닥에 발생한 종양
현병력 : 좌측 발바닥에 발생한 종양을 주소로 2011년 11월 23일 ** 대학병원 피부과 외래 내원하시어 2011년 12월 1일 발바닥 병변에서 조직 검사 시행하였다.

검사 소견 : 좌측 발바닥 연부조직에서 시행된 생검 후 2011년 12월 8일 보고된 조직병리 검사 상 비정형 혈관세포 신생물이 관찰되었다. 면역조직염색에서 핵내 HHV-8 양성 및 CD31 양성으로 카포시 육종을 시사하였다.

치료 및 경과 : 카포시 육종 진단 후 냉동 치료 중이며 추후 절제술 고려 중이다.

고찰

HHV-8 이 악성 신생물을 일으키는 molecular pathway에 대한 연구들이 진행되어 왔으며 숙주의 면역 체계와 바이러스 간의 매우 복잡한 상호 작용이 존재하며 숙주의 면역 감시 체계를 피해 종양 형성이 이루어지는 것으로 밝혀졌다⁽⁷⁾. HHV-8 은 잠복기(latent phase) 및 용균 주기(lytic phase)를 거치는데 이 과정이 면역 체계를 피하는 데 도움이 되는 것으로 여겨지고 있다. Major latent viral protein 으로 latency-associated nuclear antigen (LANA1), viral cyclin (v-cyc), viral Fas-associated death domain interleukin-1B converting enzyme (FLICE) inhibitory protein (vFLIP). Kaposin, viral interferon regulatory factors 3 (vIRF3) 등이 알려져 있으며 lytic-phase protein 에는 Viral G-protein coupled receptor (vGPCR), viral interleukin-6 (vIL-6) 등이 알려져 있다^{(8),(9)}. 카포시 육종에서는 HHV-8 이 내피세포 및 방추세포에 감염되어 있는 반면, 원발성 삼출액 림프종이나 다중심성 케슬만씨병에서는 림프구에 감염되어 있다. 카포시 육종이나 원발성 삼출액 림프종에서는 HHV-8 latent gene product인 LANA, v-FLIP 등이 주로 발견되며 다중심성 케슬만씨병에서는 특징적으로 HHV-8 lytic gene product인 ORF5, ORF59, ORF65, K8 등이 감염된 림프절에서 확인된다⁽¹⁰⁾.

카포시 육종 Kaposi sarcoma(KS) 은 혈관증식성 종양으로 HIV 감염자에서 발생하는 악성 신생물 중 가장 흔하다⁽¹¹⁾. 일반인 대비 HIV 감염자에서 카포시 육종의 incidence ratio 는 1300에 달한다. 카포시 육종은 피부, 림프절, 내부 장기 등에 발병할 수 있으며 종종 다발성으로 발생한다. 무증상 HHV-8 보균자들에 비해 AIDS-related KS, classic KS 환자들에서는 HHV-8-specific cytotoxic T cells 수치가 현저히 낮은 것으로 밝혀졌다⁽¹²⁾. Iatrogenic KS 는 장기 이식에 의한 것으로 면역 억제제를 감량하거나 중단할 경우 종종 종양 관계가 오기도 한다. 유사한 기전으로 면역 체계를 강화하는 것이 AIDS 연관 카포시 육종의 진행을 억제하는 효과가 있다. 따라서 AIDS 환자들에서 강력한 항바이러스 치료로 HIV viral load 를 억제하고 CD4 수치를 유지하는 것이 카포시 육종 발병을 예방할 뿐 아니라 카포시 육종에 이환된 군에서도 사망률을 낮추는 데 도움이 되는 것으로 밝혀졌다⁽¹³⁾. 카포시 육종에서 가능한 치료 방법으로는 수술적 절제술, 방사선 치료, 항암화학치료 등이 있다. 최근 카포시 육종의 molecular

pathogenesis 에 대한 이해가 넓어지면서 mTOR inhibitor rapamycin (sirolimus) 투여가 HHV-8-seropositive 장기 이식 수여자에서 HHV-8-specific cytotoxic T cell 수치를 높이는 효과가 있음이 확인되었다⁽¹⁴⁾. 따라서 카포시 육종 등 이식 후 종양 발생을 억제하면서 이식 거부 반응을 억제하는 Sirolimus 의 장점을 고려하여 장기 이식 후 면역억제제로 Sirolimus 가 추천되고 있다⁽¹⁵⁾.

일차성 삼출액 림프종은 드물게 발생하는 림프증식성 질환으로 뚜렷한 종괴나 림프절 종대 없이 흉강이나 복강 등 우리 몸의 체강을 침범하는 것을 특징으로 한다. HIV 감염된 환자에서 발병이 보다 흔하지만, HIV 음성인 경우에도 장기이식 수여자나 만성 b형 간염자 등 주로 면역 저하된 환자들에서 발병이 보고되고 있다. 형태적으로 large-cell immunoblastic and anaplastic large-cell lymphoma 와 유사한 소견을 보이며 B 세포 기원 림프종으로 여겨지고 있다⁽¹⁶⁾. HHV-8 감염을 확인하는 것이 확진에 도움이 된다⁽¹⁷⁾. 매우 낮은 발병률로 대규모 전향적 연구가 시행되지 못해 적절한 치료가 확립되어 있지 않다. 전통적인 항암화학치료제와 별개로 mTOR inhibitor rapamycin 이 vascular endothelial growth factor (VEGF) 생산을 억제하는 효과는 있는 것으로 알려졌으나 실제로 일차성 삼출액 림프종에 대한 치료 효과는 제한적인 것으로 보고되었다⁽¹⁸⁾. 장기이식 수여자에서 rapamycin 투여가 일차성 삼출액 림프종에 대해서는 카포시 육종에서와 같이 효과적으로 발병을 억제하지 못하는 것으로 여겨지고 있다⁽¹⁹⁾.

케슬만씨병은 1956년 Benjamin Castleman 에 의해 처음 기술된 드문 림프절 증식증의 한 종류로서 조직병리학적 소견에 따라 유리체 혈관형과 형질세포형, 임상적 소견에 따라 국소형과 다중심성으로 구분된다. 국소형 케슬만씨병은 유리체-혈관형이 85%를 차지하며 대부분 환자는 증상 없이 흉부 방사선 촬영 상 우연히 나타나는 비침습적인 단일 종괴 형태를 주로 보인다. 다중심성 케슬만씨병은 고령의 환자에서 잘 발생하며, 발열, 야간 발한, 무력감, 식욕부진, 체중 감소, 다발성 말초림프절병증 등의 전신적 증상과 함께 간비종대, 흉막삼출, 심낭 삼출, 피부발진, 류마티스성 증상, 신부전, 발작, 말초신경병증, ESR상승, 빈혈, 고감마글로불린혈증, 저알부민혈증, 혈소판감소증, 단백뇨 등이 흔히 발생한다⁽²⁰⁾. HHV-8 감염에 의한 케슬만씨병은 매우 공격적으로 진행되는 양상을 보이며 HIV 감염 환자 등 면역저하자들에서 흔히 발생한다. 면역저하자들에서는 large B-cell lymphoma의 한 형태인 plasmablastic lymphoma 발병 위험도 증가한다⁽²¹⁾. HIV 양성인 다중심성 케슬만씨병 환자들을 대상으로 한 연구에서 다중심성 케슬만씨병과 카포시 육종 동시 감염률이 63%에 이르는 것으로 보고되어 두 질환 간에 공통의 발병 기전이 존재함을 시사한다⁽²²⁾. 다중심성 케슬만씨병 치료에는 병합항암화학 요법이 시행되어 왔으며 최근 CD20 단클론성 항

체(rituximab)와 IL-6 단클론성 항체(atlizumab)가 효과가 있는 것으로 보고되고 있다⁽⁶⁾. HIV 감염자에서는 rituximab 에 immunomodulator thalidomide 를 병합하는 것이 관해를 유도할 수 있는 것으로 알려졌다⁽²³⁾. 또한 rituximab 치료 후 항바이러스 치료를 연속하여 시행함으로써 무증상 기간을 늘릴 수 있는 것으로 보고되었다⁽²⁴⁾.

그외 혈관 육종, 심상성 천포창, 다발성 골수종, 특발성 폐동맥 고혈압, 사르코이드증 환자들의 혈액이나 조직에서 HHV-8 DNA 가 검출되어 이들 질환과의 관련성이 제기되기는 하나 이들 질환들에 대해서는 HHV-8 가 발병 인자인지 여부가 명확하지 않다.

최근 원발성 삼출액 림프종 및 카포시 육종 진단 보험금 청구와 관련하여 HHV-8 감염과 연관된 악성 신생물 진단 사례가 반복 확인되어 oncovirus 로서 HHV-8 에 대한 기존 문헌들을 고찰해 보았다. 보험금 지급을 위해 제출된 의무 기록만 확인 가능하여 두 사례들에서 HIV 감염 여부나 면역저하 여부 등 기저 환자 상태를 충분히 파악하지 못한 한계가 있다. 원발성 삼출액 림프종 환자의 경우 기저 만성 신부전 환자로서 면역 저하 상태이었을 것으로 추정되며 신부전 환자에서 신장 이식과 무관하게 카포시 육종 발생은 국내에서도 보고된 바 있다⁽²⁵⁾. 카포시 육종 환자의 경우 HIV 감염 여부가 지급요건을 규정하는 상품은 아니어서 HIV 감염 여부를 확인할 근거를 마련하지 못하였으며 기왕력은 파악되지 않았다.

REFERENCES

- (1) Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994;266(5192):1865.
- (2) Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med*. 1995;332(18):1181.
- (3) Engels EA, Atkinson JO, Graubard BI, et al. Risk factors for human herpesvirus 8 infection among adults in the United States and evidence for sexual transmission. *J Infect Dis*. 2007;196:199-207.
- (4) Batista MD, Ferreira S, Sauer MM, et al. High human herpesvirus 8 (HHV-8) prevalence, clinical correlates and high incidence among recently HIV-1 infected subjects in Sao Paulo, Brazil. *PLoS One*. 2009;4:e5613.
- (5) Andreoni M, Sarmati L, Nicastrì E, El Sawaf G, El Zalabani M, Uccella I, Bugarini R, Parisi SG, Rezza G. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA*. 2002;287(10):1295.
- (6) Meena Sunil, Erin Reid, and Mary Jo Lechowicz. Update on HHV-8-Associated Malignancies. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 March; 12(2):147-154.
- (7) Wen KW, Damania B: Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): molecular biology and oncogenesis. *Cancer Lett* 2009 (Epub ahead of print).
- (8) Liang C, Lee JS, Jung JU. Immune evasion in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-associated oncogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2008;18:423-436.
- (9) Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, et al. HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1209-1215.
- (10) Abe Y, Matsubara D, Gatanaga H, et al. Distinct expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encoded proteins in Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. *Pathol Int*. 2006;56:617-624.
- (11) Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008;123:187-194.
- (12) Guihot A, Dupin N, Marcelin AG, et al. Low T-cell responses to human herpesvirus 8 in patients with AIDS-related and classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis*. 2006;194:1078-1088.
- (13) Martro E, Esteve A, Schulz TF, et al. Risk factors for human herpesvirus 8 infection and AIDS-associated Kaposi's sarcoma among men who have sex with men in a European multicenter study. *Int J Cancer*. 2007;120:1129-1135.
- (14) Barozzi P, Bonini C, Potenza L, et al. Changes in the immune responses against human herpesvirus-8 in the disease course of posttransplant Kaposi sarcoma. *Transplantation*. 2008;86:738-744.
- (15) Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation*. 2009;87:157-163.
- (16) Carbone A, Gloghini A. KSHV/HHV8-associated lymphomas. *Br J Haematol*. 2008;140:13-24.
- (17) Brimo F, Michel RP, Khetani K, et al. Primary effusion lymphoma: a series of 4 cases and review of literature with emphasis on cytomorphologic and immunocytochemical differential diagnosis. *Cancer*. 2007;111:224-233.
- (18) Gasperini P, Tosato G. Targeting the mammalian target of Rapamycin to inhibit VEGF and cytokines for the treatment of primary effusion lymphoma. *Leukemia*. 2009;23:1867-1874.
- (19) Boulanger E, Afonso PV, Yahiaoui Y, et al. Human herpesvirus-8 (HHV-8)-associated primary effusion

- lymphoma in two renal transplant recipients receiving rapamycin. *Am J Transplant*. 2008;8:707-710.
- (20) 박상혁, 박찬정, 허주령, 장성수, 지현수, 서철원. 림프절 생검과 골수 검사를 통해 진단된 다중심성 케슬만병 1예. *Korean J Hematol* 2009;44(3):172-176.
- (21) Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F, et al. HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2008;83:498-503.
- (22) Naresh KN, Rice AJ, Bower M. Lymph nodes involved by multicentric Castleman disease among HIV-positive individuals are often involved by Kaposi sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1006-1012.
- (23) Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM, et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS*. 2008;22:1232-1234.
- (24) Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*. 2007;147:836-839.
- (25) 정석후, 오경용, 신동수, 최성한, 정을식, 박진선 등. 혈액투석 환자에서 발생한 파코시육종 1예. *The Korean Journal of Nephrology* 2010;29:525-528.