

## Clinical Significance of Recurrent Respiratory Papillomatosis

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실

남 순 열 · 박 정 제

### 서 론

호흡기 유두종(recurrent respiratory papillomatosis, RRP)은 호흡기의 편평상피에 발생하는 바이러스성 질환으로 잦은 재발과 증식을 특징으로 한다. 다발성으로 발생하는 경우 소아에서는 생명을 위협하기도 하는 치명적인 질환이다. 호흡기 유두종의 발생에 가장 중요한 원인은 유두종 바이러스(human papilloma virus ; HPV)의 감염으로 생각된다. HPV는 Papovaviridae군에 속하는 이중쇄 구조의 DNA virus로서 피부 사마귀, 항문성기기관 및 호흡소화기관의 양성 또는 악성 편평상피 유두종을 유발하는 원인 인자로 알려져 있다. 최근까지의 발표에 의하면 HPV 6, 11형이 호흡기 유두종증의 주원인이라고 알려져 있다. 원인 바이러스의 검출방법에 대하여 최근 DNA chip을 이용하는 방법이 개발되었고, 자궁경부암과 암 전구병변에서 인 유두종 바이러스의 아형에 대한 연구가 발표된 바 있다.

후두 유두종은 유병율이 높은 병은 아니나, 후두에 발생하는 양성 종양 중에서는 가장 흔한 것으로 국내에서는 역학이 밝혀지지 않았으나 덴마크에서는 1년에 백만명당 3.8명에서 발생한다고 한다. 또한 미국에서는 발생율은 10만명당 4.3명이다.<sup>1)</sup>

후두 유두종을 임상양상에 따라 소아형과 성인형으로 나누기도 한다. 3세 이하의 소아에서는 다발성으로 발생하고, 잦은 재발로 인한 수술 회수 증가 등으로 성인보다 나쁜 예후를 가지며, 기관기관지(tracheobronchial)로 전파되어 폐 유두종증이 되면 치명적일 수 있다. 소아환자는 남녀 동일한 비율로 발생하는 데 비해, 성인에서는 남성에서 2배 이상 호발 한다. 질병의 경과는 다양해서 한 번의 치료로 완치되는 경우도 있고, 자주 재발하는 경우도 있다. 잦은 재발이 있었던 경우 관해되었을 때 정상부위에서 시행한 조직검사에서 HPV DNA가 발견되었다는 보고가 있다. HPV type 6이 가장 흔히 발견되며, type 11이 다음으로 빈도로 발견되는 것으로 알려져 있다. 주로 진성대(true vocal cord)에서 발견되었다.

후두 유두종의 가장 흔한 증상은 애성과 기도 폐쇄인데, 소아에서 처음에는 천식, 크룹(croup), 만성 기관염(chronic bronchitis)으로 오진되는 경우가 흔하다. RRP의 특징적인 증상으로는 호전되지 않고 진행되는 애성, 천음(stridor)과 호흡 장애(respiratory distress) 등이다. 약간의 구음장애(dysphonia)는 소아에 흔히 관찰되고, 천음은 처음에는 흡기성 잡음(inspiratory noise)이다가 병이 진행되면서 호기성에서도 들린다. RRP의 후두외 침범(extralaryngeal spread)은 소아에서 약 30%, 성인에서 16%이다. 가장 흔한 부위는 구강(oral cavity), 기관(trachea), 기관지(bronchi) 순이다.

후두 유두종의 대부분은 양성 종양의 특성을 갖고 있으나 상피내 이형성 변화(intraepithelial anaplastic change)와 비형성(atypia)이 20~40%에서 보고되고 있으며 일부에서는 악성화 될 수 있다고 알려져 있다. 악성화는 심하며 오랜 기간 동안 지속된 유두종이나 소아 유두종에서 성인 유두종보다 더 잘 발생하는 것으로 알려져 있다.

유두종 바이러스(HPV)는 Papovaviridae family에 속하는 작은 oncogenic DNA virus로 재발성 호흡기 유두종증의 원인으로 추정되고 있다. 그 외에도, 항문생식기 콘딜로마(condyloma), 피부 사마귀(skin warts), 피부암, 항문암 자궁경부암도 유발하는 것으로 알려져 있다. 후두암에서 HPV의 역할은 아직 명확하지 않다. 임상적 유두종증이 동반된 적이 없었던 후두암에서 HPV DNA가 발견되는 비율은 8~54%였다. HPV는 상피세포의 분열세포층인 기저세포층을 감염시키는데 바이러스 입자는 세포 표면의 수용체에 결합하여 세포내로 들어가 핵으로 전달되며, 핵 안에서 바이러스가 증식되어진다. 인간에서의 감염경로는 모체의 산도를 통한 수직전파와 항문생식기를 통한 감염(anogeni-

tal transmission)이 의심되고 있다.

## 지 료

재발성 호흡기 유두종의 치료에 효과적인 유일한 치료법(single modality)으로 확립된 것은 없다.

현재 표준적인 치료 목표는 유두종의 완전한 제거와 정상 해부학적 구조의 보전이다. 정상 해부학적 구조물의 보전으로 인하여 성문하부와 성문부의 협착(subglottic and glottic stenosis), 격막 형성(web formation), 기도 감소와 같은 합병증을 예방하여야 한다. 소아에서는 재발율이 높기 때문에 완전한 제거와 완치를 목표로 하기 보다는 기도를 유지 하는데 중점을 두어야 한다.

치료는 크게 수술적 요법과 내과적 약물요법으로 나눌 수 있다. 수술은 후두미세경하에 CO<sub>2</sub> laser를 이용해 외과적으로 제거하는 방법과 종괴가 큰 경우 microdebrider를 이용해 흡인하는 방법이 있다. 현재는 후두, 인두, 상기도, 비강, 구강을 침범한 RRP는 대개 CO<sub>2</sub> laser와 수술 현미경으로 시행하고 있다. Laser로 병변을 정확하게 vaporize 하고 출혈을 최소화하며, "no touch technique"으로 성대의 손상과 scar의 형성을 최소화 할 수 있다. 기관절개술(tracheotomy), 소아의 목소리의 질과 정상 성대의 해부학적 구조의 보전을 위해서 frequent interval laser laryngoscopy 가 요구된다. CO<sub>2</sub> laser가 가장 많이 사용되지만 argon laser, KTP laser도 사용 되고 있고, 기관지관지(tracheobronchial tree)에 전파된 유두종은 환기형 기관지경(ventilating bronchoscope)과 KTP laser를 함께 사용한다.<sup>2)</sup> Laser 사용으로 인한 합병증 예방에 주의해야 하는데, 격막 형성이 잦은 전교련부와 scar contracture가 잦은 후교련부에서 특히 주의하여야 한다. 치료의 횟수는 종물의 성장속도와 치료의 목적에 따라 결정된다. 치료에도 불구하고 질환이 잔존하거나, 혹은 상당 기간의 disease free interval 후에 재발하는 경우에는 악성변화를 반드시 의심해야 한다.

### 1. Adjuvant treatment modalities

RRP 치료에서는 외과적 방법이 치료에 근간을 이루지만 궁극적으로 환자의 10%에서는 adjuvant therapy를 요한다. adjuvant therapy 적응증(criteria)은 1년에 4회 이상의 치료(procedure), distal multi-site spread of disease, and/or rapid regrowth of papilloma with airway compromise인 경우이다.

가장 흔히 사용되는 adjuvant therapy는 alpha interferon이다. Interferon이 작용하는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않은 상태이다. 하지만 바이러스의 단백질 합성을 억제하는 protein kinase와 endonuclease 생산을 증가시키는 숙주의 면역 반응을 조절하는 것으로 보인다. Interferon은 바이러스 감염 같은 다양한 자극에 반응하여 생산되어지는 단백질의 한 종류이다.

Photodynamic therapy (PDT)는 photograph-sensitive drug의 에너지 이동을 토대로 하는 치료이다. Dihemato-porphryn ether(DHE)가 처음으로 사용되었는데 주위 정상 조직보다 유두종 내부에 농도로 집중되는 경향을 가진 약이다. 환자에게 4.25mg/kg의 DHE를 정맥주사 후 argon dye laser로 photoactivation하여 치료한다. 새로운 약으로 m-metra(hydroxymethyl) chlorine (Foscan)이 시도 중이다.<sup>2)</sup>

최근 chemically pure indole-3-carbinol(I3C)을 이용하여 쥐에서 유두종을 억제하였다고 보고 되었다.<sup>3)</sup> 평지과의 채소 즉, 양배추(cabbage), 브로콜리(broccoli), 콜리플라워(cauliflower)에 많은 양이 들어있다. Rosen 등은 pure I3C로 18명의 소아를 치료하여 6명에서 완전관해, 6명에서 부분관해를 이루었고, 6명에서는 치료가 되지 않았다고 보고하였다.<sup>4)</sup>

Rivavirin은 영아의 respiratory syncytial virus에 의한 폐렴이나 모세기관지염에 사용되는 항바이러스제로, 심한 후두 유두종에도 효과를 보인다고 보고되었다.<sup>5)</sup>

Acyclovir는 단순포진 바이러스(herpes simplex virus)와 동시 감염(coinfection)된 경우에 효과를 보인다고 알려져 있다.

Cidofovir (Vistide) -1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cystein (HPMPC)는 최근 병변내 주입(intralesional injection)으로 관심을 끄는 약이다. Cidofovir는 cystein nucleotide analogue로 바이러스의 DNA 합성을 저해한다. Sonoek 등은 laser surgery 후 유두종의 bed에 2.5mg/ml을 주사하여 완전관해를 경험하였다고 보고하였다.<sup>6)</sup>

추가적으로 식도의 역류(extraesophageal reflux)를 조절하면 환자의 수술 결과를 좋게 하는 보고도 있다.

## 결 론

- 1) 재발성 호흡기 유두종(RRP)은 기도 침범, 악성화 위험성으로 다양한 증상과 전이, 빈번한 재발로 치료가 힘든 질병이다.
- 2) 재발성 호흡기 유두종의 치료의 목적은 심한 scarring을 예방하여 serviceable voice를 가진 안전한 기도 확보이다.
- 3) 재발성 호흡기 유두종을 완전히 제거할 수 있는 하나의 치료법은 없다. 1년에 6회 이상의 레이저 치료(laser therapy)와 후두를 넘어선 기도 침범이 있으면 adjuvant medical therapy를 고려해야 한다.
- 4) 재발성 호흡기 유두종에서 adjuvant therapy가 수술적 치료의 보완적 치료로 사용되어야 한다.
- 5) 재발성 호흡기 유두종에서 산모로부터 신생아로의 수직 감염 예방에 관한 자세한 연구가 필요하며, 인 유두종 바이러스에 대한 백신(HPV vaccine)과 후두 scarring을 최소화하는 수술수기에 관한 연구도 필요하다.

## REFERENCES

- 1) Derkay CS. *Task force on recurrent respiratory papillomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1386-91.
- 2) Derkay CS. *Recurrent respiratory papillomatosis. Laryngoscope* 2001;111:57-69.
- 3) Newfield L, Goldsmith A, Bradlow HL, Auburn K. *Estrogen metabolism and human papilloma virus-induced tumors of larynx: chemo-prophylaxis with indol-3-carbinol. Anticancer Res* 1993;13:337-41.
- 4) Rosen CA, Woodson GE, Thompson JW, Hengesteg AP, Bradlow HL. *Preliminary results of the use of indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis. Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:810-5.
- 5) McGlennen RC, Admas GL, Lewis CM, Faras AJ, Ostrow RS. *Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis. Head Neck* 1993;15:504-12.
- 6) Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, et al. *Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of Cidofovir. J Med Virol* 1998;54:219-25.