

범저감마 글로불린혈증 환아에서 B형 간염 바이러스 수직 감염에 의해 발생한 간세포 암종 1례

성골롬반병원 소아과, ¹전남대학교 의과대학 소아과학교실,
²울산대학교 의과대학 소아과학교실

오종곤 · 김병주¹ · 국 훈¹ · 우영종¹ · 최영륜¹
마재숙¹ · 황태주¹ · 서종진²

Hepatocellular Carcinoma Following Vertical Transmission of Hepatitis B Virus in a Child with X-linked Agammaglobulinemia

Jong Gon Oh, M.D., Byung Ju Kim, M.D.¹, Hoon Kook, M.D.¹
Young Jong Woo, M.D.¹, Young Youn Choi, M.D.¹, Jae Sook Ma, M.D.¹
Tai Ju Hwang, M.D.¹ and Jong Jin Seo, M.D.²

Department of Pediatrics, St. Columban's Hospital, Mokpo; ¹Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Kwangju; ²Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

X-linked agammaglobulinemia (XLA) is a primary inherited B-cell immunodeficiency. The prevalence of neoplastic disease in patients with XLA is approximatedly 0.7%. The most frequent tumor is lymphoreticular malignancy. We report a case of hepatocellular carcinoma (HCC) in a 13-year-old boy with XLA, after probable maternal transmission of hepatitis B virus. The authors consider that the vertical transmission of hepatitis B virus might play an important role in the development of HCC in a child with XLA who could not eliminate hepatitis B virus effectively. (*J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 3: 105~109)

Key Words: X-linked agammaglobulinemia, Hepatocellular carcinoma, Child, Hepatitis B virus

서 론

반성 유전하는 범저감마 글로불린혈증(X-linked

agammaglobulinemia, XLA)은 X 염색체의 장완에 위치하는 Bruton tyrosine kinase (BTK) 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 선천성 체액성 면역 결핍 질환으로, 혈청 내 면역 글로불린의 현저한 감소를 보이며 세균에 의한 감염은 빈발하지만 바이러스의 감염에 대한 저항력은 대개 정상이다^{1,2)}. 그러나 간염 바이러스 등 몇몇 장 바이러스(enterovirus)에 대한 저항력은 저하되어 있으며, B형 간염 바이러스

접수 : 1999년 12월 30일, 승인 : 2000년 2월 18일
책임저자 : 오종곤, 530-350, 전남 목포시 산정동 97번지
성골롬반병원 소아과
Tel: 0631) 270-1232, Fax: 0631) 272-8494

스에 감염되면 바이러스의 효과적인 제거가 이루어지지 않아 대부분 회복하지 못하고 만성 감염 상태로 이행하게 된다.

원발성 면역 결핍 환자에서 종양의 발생 빈도와 사망률은 일반 인구에 비해 10~1000배 이상 증가한다고 알려져 있으며³⁾ 가장 빈번한 종양은 림프종(lymphoma)으로 전체의 50% 정도를 차지한다^{4,5)}. 면역 결핍 환자에서 림프종이 잘 발생하는 이유는 활성화된 B 림프구와 T 림프구의 조절이 되지 않아 이들 세포의 과도한 증식이 일어나기 때문이다⁶⁾. 체액성 면역 결핍 질환인 XLA에서도 종양의 발생 빈도가 높는데, 종양의 유병률은 약 0.7%로 보고되며 다른 원발성 면역 결핍 질환과 마찬가지로 림프망상계 종양(lymphoreticular neoplasm)이 많이 발생한다⁷⁾.

소아에서 매우 드물게 보고되는 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)은 B형 간염 바이러스 감염의 유병률이 높은 지역에서, 특히 수직 전파된 경우 그 발생 위험이 높다. 저자들은 XLA 환아에서 수직 감염된 B형 간염 바이러스가 효과적으로 제거가 되지 않아 발생한 것으로 사료되는 간세포

암종 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 방○○, 13세, 남아

주 소: 추적 관찰 중 시행한 복부 초음파 검사로 발견된 간 종괴

가족력: 어머니는 B형 간염 바이러스 만성 보유자로 혈청 HBsAg과 HBeAg이 모두 양성이고 혈청 아미노전이효소(aminotransferase) 치는 정상 범위를 보였다. 형은 8세 때 화농성 뇌수막염으로 사망하였다.

현병력: 환아는 5세 때 황달과 전신 쇠약감을 주소로 내원하여 B형 간염을 진단 받았고, 입원시 AST 1729 U/L, ALT 1250 U/L, Total/direct bilirubin 4.5/4.1 mg/dL, 혈청 B형 간염 바이러스 표지자 검사는 HBsAg과 HBeAg은 양성하였고, Anti-HBc, Anti-HBs 및 Anti-HBe 항체는 모두 음성이었다. 임상적 호전을 보여 퇴원한 후 외래에서 추적 관찰을 하였는데 혈청 아미노전이효소치의 변동이 심하였다.

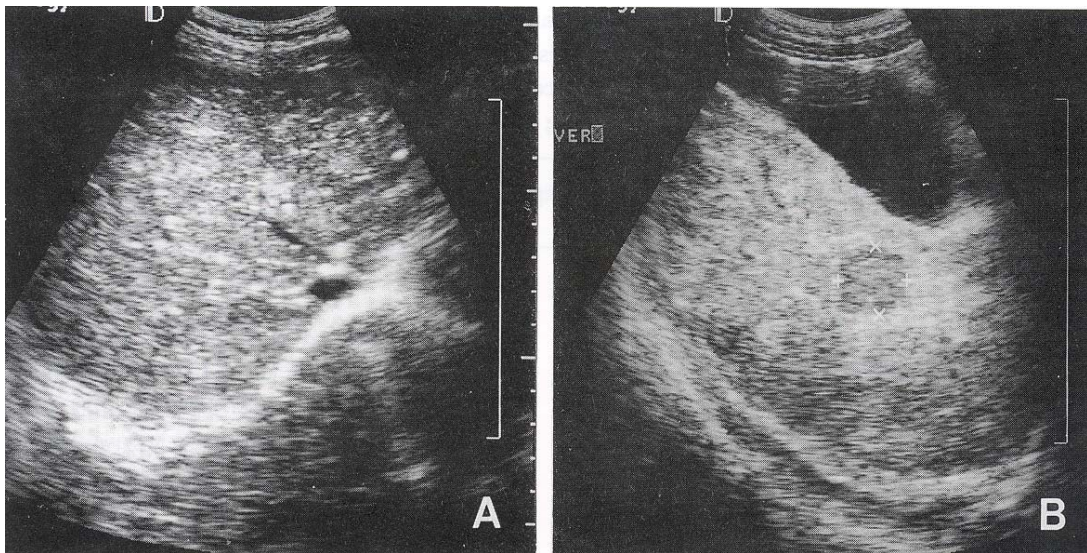


Fig. 1. A, Abdominal sonography reveals liver cirrhosis at the age of 11 years. B, seventeen months later, hepatic tumor in the right hepatic lobe was detected.

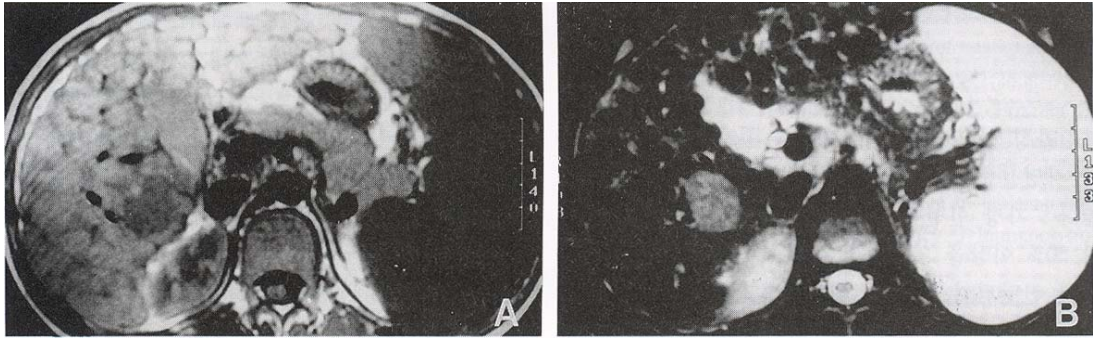


Fig. 2. Liver MRI (A: T1WI, B: T2WI) shows about 3×2 cm sized tumor mass in the right hepatic lobe (S6) and liver cirrhosis with multiple macronodular regenerating nodules and marked splenomegaly.

환아는 8세 때 좌측 화농성 슬 관절염이 발생하여 입원하였으며 어려서부터 폐렴, 주관절에 화농성 관절염, 부비동염, 중이염 및 결막염 등 감염이 빈발하여 시행한 혈청 면역 글로불린(immunoglobulin, Ig) 검사상 IgG와 IgA는 검출되지 않았고, IgM 26.9 mg/dL, IgE 3 IU/mL이었고 말초혈 림프구 아형 분석상(lymphocyte immunophenotyping) CD3 95.0%, CD4 55.1%, CD8 29.7%, CD19 0.0%, CD16 & 56 0.84% 소견을 보였다. 환아의 형이 8세경 화농성 뇌수막염으로 사망한 가족력이 있어 반성 유전하는 범저감마 글로불린혈증으로 진단할 수 있었고 주기적으로 정맥용 면역 글로불린 투여를 시작하였다.

추적 관찰 중에 시행한 복부 초음파상 11세경에 간 경변증의 소견이 관찰되었고(Fig. 1A) 간 경변증이 발견된 17개월 후(환아 나이 13년 2개월)에 시행한 복부 초음파상 간 우엽에 2×2 cm 크기의 종괴가 발견되었다(Fig. 1B). 입원 당시 활력징후는 맥박 92회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C, 혈압 110/70 mmHg, 체중은 37.7 kg (25~50 백분위수), 신장 154 cm (50~70 백분위수)이었다. 환아는 만성 병색을 보였으나 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달은 없었으며 인두 발적이나 편도 비대는 없었다. 복부 진찰상 간과 비장이 늑골하에서 3 cm 정도 크기로 단단하게 촉지되었다. 말초혈 검사상 백혈구 4,100/mm³, 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 119,000/mm³, AST 34 IU/L, ALT 36 IU/L, 알부민

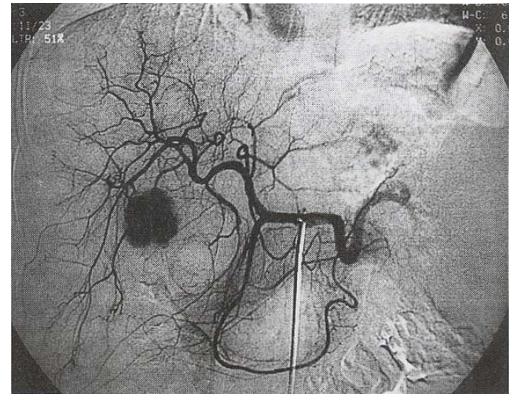


Fig. 3. Selective hepatic arterial angiography confirms about 2.7 cm sized tumor, most likely hepatocellular carcinoma (HCC) in the right hepatic lobe.

4.3 g/dL, PT 15.4초(68%), APTT 44초이었고 ELISA로 측정된 α-fetoprotein은 3259 ng/mL이었다. 복부 전산화 단층 촬영과 자기공명 영상 촬영상 간 내에 다양한 크기의 재생 소결절(regenerating nodule), 간 우엽(S6)에 약 3×2 cm 크기의 종괴 및 현저한 비장의 종대가 관찰되었다(Fig. 2). 선택적 간 동맥 혈관 조영술(Fig. 3)을 시행하여 조직 검사는 시행하지 못했지만 간세포 암종으로 진단할 수 있었다.

치료 및 경과: 환아는 경동맥 색전요법 시행 받았으나 일시적인 효과만을 보였으며, 간세포 암종으로 진단 받은 18개월 후 전신에 전이되어 사망하였다.

고 찰

일차성 면역 결핍증 질환에서 종양의 발생 빈도와 사망률은 일반 인구에 비해 10~1,000배 이상 높다³⁾. 가장 빈번한 종양은 림프종으로 전체 종양의 50% 이상을 차지하고, 만수 이상에서 10세 이전에 진단되며, 림프종 이외의 다른 종양의 발생 빈도도 높다^{3,6)}. 림프종의 발생은 비정상적인 면역 조절(immunoregulation)과 바이러스 감염을 효과적으로 제거하지 못하는 면역학적 이상에 의해 발생한다. 면역 결핍이 있는 환자에서는 활성화된 B 림프구나 T 림프구를 억제하는 면역 조절에 이상이 있어 이들 세포가 과다하게 증식되어 림프종이 발생하며, 또한 면역 결핍 환자에서는 Epstein-Barr 바이러스와 거대세포 바이러스(cytomegalovirus)와 같은 DNA 바이러스의 감염이 흔하게 오는데, 이런 바이러스와 retrovirus는 면역 세포를 활성화시키고 정상적인 T 림프구나 B 림프구의 분화에 이상을 초래하여 림프종의 발생에 관여한다⁶⁾. Mataros 등⁸⁾의 보고에 의하면 1,069명의 일차성 면역 결핍증 환자중 14명(1.3%)에서 악성 종양이 발생하였으며 림프종이 6례, 악성 위암 6례, 악성 신종양 및 악성 고환 종양이 각각 1례씩이었다.

X 염색체 장완의 중간 부위(Xq21.3~Xq22)에 위치하는 Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase (BTK) 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 체액성 면역 결핍 질환인 XLA는 pre-B 세포가 B 림프구로 분화하는 과정에 장애가 발생하여 B 림프구가 감소하고 혈청 면역 글로블린이 매우 저하된다^{12,9)}. XLA 환자는 체액성 면역 반응의 결여로 주로 세균성 감염은 빈발하나 대부분의 바이러스 감염에 대한 저항력은 정상을 보인다. 그러나 간염 바이러스, echovirus, coxsackievirus, poliovirus와 같은 enterovirus에 대한 저항력은 저하되어 있다. 그러므로 XLA 환자가 B형 간염 바이러스에 감염되면 바이러스가 효과적으로 제거되지 못해 만성 감염 상태로 이행할 것으로 보이며 특히 수직 감염 시에는 더욱 더 만성 감염 상태로의 이행이 용이

할 것으로 사료된다. 본 증례에서도 B형 간염 바이러스에 수직 감염되어 회복하지 못하고 만성 감염 상태로 이행한 것으로 생각된다. XLA 환자에서 종양의 발생빈도는 약 0.7%이고, 다른 일차성 면역 결핍 질환과 마찬가지로 림프관상계 종양(lymphoreticular neoplasm)이 흔히 발생하고 악성 위암도 보고되고 있다^{6,7)}.

소아에서 간에 발생하는 악성 종양은 매우 드물며, 미국의 경우 전체 소아 암의 0.5~2%를 차지하며 연간 소아 100만명 당 1.6명의 발생 빈도를 보인다^{10,11)}. 국내의 보고를 보면 소아 종양의 2.9~5%를 차지한다¹²⁾. 원발성 악성 간종양 중 간아세포종(hepatoblastoma)과 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)이 소아에서 가장 흔히 발생하고, 이 중 간세포 암종은 4세 이전에 발생하거나 12~15세 사이에 발생하며 진단시 평균 나이는 대개 12세이며 남아에서 호발한다¹³⁾. 본 환자에서는 13세에 간세포 암종이 진단되었다. 간세포 암종의 발생은 B형 간염 바이러스 감염, C형 간염 바이러스 감염, 고 tyrosine 혈증(tyrosinemia), 당원병(glycogen storage disease) 및 간외 담도 폐쇄증에 의한 간 경변증 등 간세포 손상이 초래된 간에서 발생하고 간 경변증과의 동반은 50~70% 정도로 성인의 85% 보다는 낮다^{14,15)}. 본 증례에서 간세포 암종은 B형 간염 바이러스의 수직 감염에 의해 초래된 간 경변증에 동반되어 발생하였다.

소아에서도 간세포 암종의 발생은 성인과 마찬가지로 B형 간염 바이러스 감염과 밀접한 관련을 보인다. B형 간염 바이러스 유병률이 높은 지역에서 소아 간세포 암종은 대부분 환자의 어머니가 B형 간염 바이러스 보유자이며 종양은 대개 10세경에 발생한다. 성인의 경우 B형 간염 바이러스에 감염되고 나서 약 20년 이상이 경과된 후 간세포 암종이 발생하나 수직 감염된 소아에서는 잠복기(latency)가 성인에 비해 짧아 바이러스에 감염된 후 7년 이내에 간세포 암종이 발생하며¹⁶⁾ 수직 감염된 8개월 된 영아에서 간세포 암종이 발생한 보고도 있다¹⁴⁾.

B형 간염 바이러스는 역전사 효소(reverse trans-

criptase)를 가지고 있는 retrovirus와 같은 기전으로 바이러스 DNA가 숙주의 게놈(genome)에 삽입(integration)될 수 있다. 간이 발달하는 단계에 있는 영아에서는 세포 분열이 빠른 속도로 일어나서 B형 간염 바이러스 DNA가 숙주 게놈으로의 삽입이 더 쉽게 초래되는데, 이런 이유로 수직 감염된 소아의 경우 간세포 암종이 성인에 비해서 더 어린 나이에 발생한다고 한다¹⁷⁾. 따라서 B형 간염 바이러스에 수직 감염된 소아는 혈청 α -fetoprotein의 측정과 복부 초음파 검사 등을 주기적으로 시행하여 간세포 암종의 발생에 대한 세심한 추적 관찰이 요구된다. 간세포 암종의 발생을 줄이기 위해서는 수직 감염을 예방하기 위한 적절한 처치와 더불어 우리 나라와 같이 B형 간염 바이러스 유행률이 높은 지역에서는 출생한 모든 신생아를 대상으로 하는 적극적인 예방 접종이 필요하리라 사료된다. 본 증례도 B형 간염 바이러스에 수직 감염된 후 적절한 처치를 받지 못해 만성 감염 상태를 보이다 간 경변증이 발생하고 그 후 17개월 후에 추적 관찰 중에 시행한 복부 초음파 검사에서 간 종양이 발견되었다.

요 약

저자들은 B형 간염 바이러스에 수직 감염된 13세 된 XLA 환아에서 발생한 간세포 암종 1례를 경험하였기에 보고하는 바이며, 간세포 암종의 발생은 XLA 환아에서 수직 감염된 B형 간염 바이러스가 효과적으로 제거되지 못해 발생되었을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinase. *Nature* 1993;361:226-33.
- 2) Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked

- agammaglobulinemia. *Cell* 1993;72:279-90.
- 3) Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. *Cancer* 1971;28:89-98.
- 4) Filipovich AH, Heinitz KJ, Robison LL, Frizzera G. The immunodeficiency cancer registry: a research resource. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:183-4.
- 5) Filipovich AH, Shapiro RS. Tumors in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol Immunopharmacol* 1991;11:43-6.
- 6) Lavilla P, Gil A, Rodriguez MCZ, Dupla ML, Pintado V, Fontan G. X-linked agammaglobulinemia and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1993;72:1528-31.
- 7) Spector BD, Perry GS, Kersey JH. Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and malignancy: report from the Immunodeficiency Cancer Registry. *Clin Immunol Immunopathol* 1978;11:12-29.
- 8) Matamoros N, Mila J, Espanol T, Raga S, Fontan G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: First report of the national registry in children and adults. *J Clin Immunol* 1997;17:333-9.
- 9) Vihinen M, Kwan SP, Lester T, Ochs HD, Resnick I, Valiaho J, et al. Mutations of the human BTK gene coding for Bruton tyrosine kinase in X-linked agammaglobulinemia. *Human Mutation* 1999;13:280-5.
- 10) Young JL, Miller RW. Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J Pediatr* 1975;86:254-8.
- 11) Pratt CB. Some aspect of childhood cancer epidemiology. *Pediatr Clin N Am* 1985;32:541-6.
- 12) 박상호, 최규철, 최용목, 안창일. 소아 종양의 임상 통계적 관찰. *소아과* 1986;29:888-96.
- 13) Lack EE, Neve C, Vawter GF. Hepatocellular carcinoma. Review of 32 cases of childhood and adolescence. *Cancer* 1983;52:1510-5.
- 14) Wu TC, Tong MJ, Hwang B, Lee SD, Hu MM. Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood. *Hepatology* 1987;7:46-8.
- 15) Lok ASF, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988;8:1130-3.
- 16) Giacchino R, Navone C, Facco F, Giambartolomei G, Pontisso P, Callea F. HBV-DNA-related hepatocellular carcinoma occurring in childhood. Report of three cases. *Dig Dis Sci* 1991;38:1143-6.
- 17) Finegold MJ. Liver tumors. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1996:1102-7.