

# Kaposi 육종의 임상 및 병리조직학적 연구

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 병리학교실\*

천은영 · 김세훈\* · 양우익\* · 이민걸

=Abstract=

## Kaposi's Sarcoma: A Clinico-Pathological Study of 21 Patients

Eun Young Chun, M.D., Se Hoon Kim\*, M.D., Woo Ick Yang\*, M.D., Min-Geol Lee, M.D.

*Department of Dermatology, Department of Pathology\*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** Kaposi's sarcoma (KS) is a mesenchymal tumor involving blood and lymphatic vessels. Viral oncogenesis by human herpesvirus 8 (HHV8) and cytokine-induced growth together with some state of immunocompromise represent important conditions for this tumor to develop.

**Objective:** The purpose of this study was to document the clinical and histopathological features of KS in Korea.

**Methods:** The medical records and histopathologic slides of patients with KS diagnosed at Yonsei University Medical Center from January, 1992 to March, 2003 were reviewed. We used immunohistochemical stains for HHV8 to determine whether HHV8 is present in KS.

### Results:

1. Among the 21 patients, classic KS was found in 7, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-associated KS in 3, and iatrogenic, immunosuppressive KS in 11.

2. Classic and iatrogenic KS most often have a preference for the lower extremities, while the upper body in AIDS-KS. Mucosal involvement and systemic organ involvement could be detected in AIDS-KS.

3. Immunohistochemical stains for HHV8 were positive in 100% with classic KS and AIDS KS, and 90.9% with immunosuppressive KS.

4. Classic KS responded well to local therapy and showed indolent course. Iatrogenic, immunosuppressive KS generally regressed after reduction or cessation of immunosuppressive drug therapy, but some of them showed resistance to therapy. For AIDS-KS, no systemic treatments have been shown to prolong survival.

**Conclusion:** Because classic KS and iatrogenic, immunosuppressive KS generally have a benign course, cautions are taken not to overtreat them. However, some cases of organ transplantation associated KS have an aggressive course, prompting us to consider active treatments to save transplanted organ. (Korean J Dermatol 2003;41(12):1603~1611)

**Key Words:** Kaposi's sarcoma, HHV8, AIDS

## 서 론

Kaposi 육종(KS)은 여러 요인에 의해 혈관과 림프관을 침범하는 종양으로 고전형, 아프리카 지방유행형, AIDS 연관형 및 의인성 면역억제형의 네가지로 분류할 수 있다<sup>1</sup>. Human herpesvirus 8(HHV8)은 1994년 AIDS 연관형 KS 환자에서 DNA 배열을 통해 처음 밝혀진 것으로 HIV 감염과 상관없이 거의 모든 형태의 KS에서 발견되며 KS

〈접수: 2003년 7월 26일〉

교신저자: 이민걸

주소: 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)361-5720 Fax: 02)393-9157

E-mail: mglee@yumc.yonsei.ac.kr

**Fig. 1.** (A) Multiple red purple plaques on the leg and foot and (B) multiple purple colored papules on the face. (C) Dark purple colored verrucous, fungating mass on lower eyelid.

의 병인에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 국내에서는 고전형, AIDS 연관형, 의인성 면역억제형에 관한 증례들이 보고되었고 고전형과 의인성 면역억제형에 관한 임상 및 병리조직학적 연구가 보고된 바 있다. 저자들은 1992년 1월부터 2003년 3월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 고전형, AIDS 연관형 및 의인성 면역억제형 Kaposi 육종으로 진단받은 21예의 임상 및 치료에 따른 경과를 살펴보고 HHV8의 단클론항체를 이용한 면역조직화학검사를 통해 병변에서의 HHV8 유무를 알아보고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1992년 1월부터 2003년 3월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 피부과에서 병리조직학적으로 KS로 확진된 21예를 대상으로 하였다. 그중 3예는 피부 병변없이 미만

성 림프선병증을 주소로 조직검사를 시행하여 KS로 확진되었다.

### 2. 환자의 임상 양상 비교

환자의 임상 기록에 의거하여 KS 발생시의 연령 및 성별, 임상 양상, 치료 및 결과 등을 조사하였고 기존의 KS의 분류를 기준으로 하여 환자들을 고전형, AIDS 연관형, 의인성 면역억제형으로 분류하였다<sup>1</sup>. 의인성 면역억제형은 그 원인에 따라 신장이식 관련군, 항암요법 관련군, 장기간의 부신피질 호르몬제 복용군으로 세분하였다.

### 3. 면역조직화학 염색

21예의 KS중 20예의 KS 파라핀 포매 조직과 KS로 진단받은 환자중 KS 발병이전이나 이후에 다른 피부질환으로 조직검사한 4예와 KS병변을 Holmium patch로 치료한 후에 조직검사한 1예를 대상으로 하였다.

HHV8의 면역조직화학 염색은 Novocastra사 (Benton, Newcastle, UK)의 단클론항체인 NCL-HHV8-LNA를 사용하여 다음과 같이 시행하였다. 파라핀 블록을 4 $\mu$ m 두께로 절편하여 poly-L-lysine으로 처리된 유리슬라이드 위에 조직을 부착하여 60 $^{\circ}$ C에서 2시간 건조시켰다. 탈파라핀과 재수화를 시키고 3% 과산화수소수에 10분간 전처리하여 내인성 과산화효소를 억제하였다. 0.1M Tris HCl buffer (pH 9.0)에 담근 후 극초단파에서 20분간 처리하고 실온에서 식힌 후 인산염완충액으로 세척하였고 1:50으로 희석시킨 HHV8의 latent nuclear antigen-1에 대한 일차항체로 실온에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 인산염완충액으로

**Fig. 2.** (A) Slit-like vascular spaces containing occasional erythrocytes are lined by atypical endothelial cells (H&E stain,  $\times 200$ ). (B) Positive staining for HHV8 in the nucleus of spindle-shaped cells (Immunohistochemical stain,  $\times 400$ ).

**Fig. 3.** (A) Infiltrate of spindle-shaped cells and several vascular slits in the tongue (H&E stain,  $\times 200$ ). (B) Positive staining for HHV8 in the nucleus of spindle-shaped cells (Immunohistochemical stain,  $\times 400$ ).

**Fig. 4.** (A) Abnormally proliferating and dilated vessels, vascular slits, spindle-shaped cells with mitosis in the lymph node (H&E stain,  $\times 200$ ) (B) Positive staining for HHV8 in the nucleus of spindle-shaped cells (Immunohistochemical stain,  $\times 400$ ).

세척하고 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride 용액으로 5분간 발색 과정을 거친 후 헤마톡실린 원액으로 대조 염색하여 봉입제로 봉입하고 광학현미경하에서 관찰하였다.

판정은 방추상 세포의 핵내에 갈색의 미세과립으로 염색된 경우를 양성으로 하였으며 반응도는 전체 세포수에 대한 염색된 세포수의 비율을 백분율로 표시하여 양성세포 수가 1%미만인 경우 음성, 25%미만인 경우 약양성(1+), 25-50%인 경우 중등도 양성(2+), 50%이상인 경우 강양성(3+)으로 하였다.

## 결 과

### 1. KS 진단시 연령 및 성별 분포(Table 1)

1992년 1월부터 2003년 3월까지 약 11년간 21명이 KS로 진단되었다. 이 중 남자가 17명, 여자가 4명이었고 진단시 연령은 20세에서 86세로 평균 55.3세였다. 고전형은 평균 73.1세로 한명을 제외한 6명 모두 남자였다. AIDS 연관형은 모두 남자였고 평균 40.3세였다. 의인성 면역억제형은 총 11명중 8명이 신장 이식후 발생하였으며 남자가 5명, 여자가 3명이였다. 평균 연령보다 적은 42.9세에 발생하였으며, 대개 신이식후 6개월에서 8년 사이, 평균 34개월후에 발생하였다.

### 2. KS의 분류(Table 1)

고전형이 7명, AIDS 연관형이 3명, 의인성 면역억제형이 11명이였다. 고전형에 속한 환자들중 장기간의 스테로이드 복용자나 HIV 양성인 사람은 없었다. AIDS 연관형은 3명으로 2명은 동성연애자였으며 1명은 수혈과 관련된 AIDS 환자였다. 의인성 면역억제형은 신장이식후 cyclosporin이나 FK506과 부신피질호르몬제를 복용하던 중에 발생한 8명과 기관지 천식으로 인한 장기간의 부신피질호르몬제를 복용하던 중에 발생한 2명과 폐암으로 항암 치료를 받다가 발생한 1명으로 세분할 수 있었다.

### 3. 임상적 소견

임상 양상은 다수의 군집된 적자색 구진이나 판, 또는 결절이나 종양의 형태로 다양한 소견을 보여 주었다. 고

Table 1. Clinical data and classification of Kaposi's sarcoma

Patients	Sex/Age	Underlying Disease	Duration	Location	Systemic involvement	Mucosal involvement	Treatment	Outcome
<b>Classic KS</b>								
1	M/83	NC	1) 8m/ recurrence 2) 1m 3) 1yr	Lt.knee(6.5cm*8cm) Lt.shin Lt.palm(multiple)			excision / RT Holmium patch Observation	Stable state Resolution Stable state
2	M/63	NC	3m	Lt.neck			Observation	Stable state
3	M/51	NC	5m	Lt.2 <sup>nd</sup> ,3 <sup>rd</sup> toe			Amputation & RT	Resolution
4	M/61	NC	2m	Rt.hand			Observation	Stable state
5	M/83	Hypertension	1) 3m 2) 1m	Lt.hand Rt.sole, 4 <sup>th</sup> toe			Holmium patch Holmium patch & RT	Resolution Resolution
6	M/86	Hypertension	1m	Rt.sole			Observation	Stable state(Death)
7	F/85	Hypertension	3m	Rt.eyelid			Mass excision & refer RT	
<b>AIDS KS</b>								
1	M/36	homosexuality	1m	Face, trunk, ext			HAART & Chemotherapy	Aggravation(Death)
2	M/52	homosexuality	2m (swallowing difficulty)	Tongue base	lung	tongue	HAART Conservative treatment	Persistence(Death)
3	M/33	Transfusion related	5m	Face, eyelid(both)	lung	conjunctiva	HAART & Chemotherapy	Aggravation(Death)
<b>Iatrogenic, immunosuppressive KS</b>								
<b>Kidney transplantation(KT) - associated</b>								
1	M/42	KT(4yrs) : C,P,A	5m	Lt.thigh with pain, edema			Dose ↓ RT (3회)	Persistence (N/V 중단상태)
2	M/53	KT(5yrs) : C, P	1) 2m 2) 7m (recur, new lesion)	Rt.2 <sup>nd</sup> ,3 <sup>rd</sup> toe Rt.leg, Lt.foot, arm	Lung, GI tract (melena)		Dose ↓, RT(2회) RT(2회), excision, Holmium	Resolution Persistence(Death)
3	M/20	KT(6m) : C, P	2m	Neck	Bronchus, Cervical LN		Dose ↓ (s/p Graft rejection) Observation	Aggravation, HD Stable state
4	M/64	KT(6m) : C, P, 1m A		Rt.3 <sup>rd</sup> , 4 <sup>th</sup> toe				
5	M/54	KT(8yrs) : C, P	1m	Both sole			Dose ↓, RT	Stable state
6	F/38	KT(3yr) : C, P	4m	Rt.leg			Dose ↓, excision	Resolution
7	F/41	KT(8m) :C, P	1m	Neck	Cervical, Inguinal LN		Dose ↓ (s/p Graft rejection)	Persistence, CAPD
8	F/31	KT(1yr) : C, FK	2m	Neck	Cervical, Inguinal LN		Dose ↓ (s/p Graft rejection)	Aggravation(Death)
<b>Chemotherapy associated</b>								
1	M/58	Lung ca.(6m)	2m	Neck			Excision	Resolution

(continued)

Patients	Sex/Age	Underlying disease	Duration	Location	Systemic involvement	Mucosal involvement	Treatment	Outcome
<b>Long standing steroid use</b>								
1	F/74	Asthma(44yrs)	5m	Sole			Observation	Spontaneous resolution
2	M/53	Asthma(15yrs)	1m	Rt.leg			RT에 정	

A:azathioprine, C:cyclosporine, HHART: highly active antiretroviral therapy, KS: Kaposi's sarcoma, NC: non contributable, P:prednisolone, N/V:nausea,vomiting, HD: Hemodialysis, CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis, RT: radiotherapy

**Table 2.** Immunohistochemical staining of HHV8 in KS and other skin diseases

Disease	N	Negative			Positive		
		n(%)					
KS	21	1(4.8%)	2(9.5%)	13(61.9%)	5(23.8%)		
Post Holmium	1						
BCC*	1	1(100%)					
Verruca*	1	1(100%)					
Seborrheic dermatitis*	1	1(100%)					
Porokeratosis*	1	1(100%)					

KS:Kaposi's sarcoma, \* patients who were diagnosed as KS

전형의 경우 2예에서는 하지에(Fig. 1A), 2예에서는 상지와 하지 모두에, 2예에서는 손에, 1예에서는 안검에 병변이 분포하였다. AIDS 연관형의 경우 다수의 적자색 구진과 결절이 얼굴(Fig. 1B)을 포함하여 주로 상체에 분포하였다. 한 명에서는 전신적인 분포를 보였으며 구강과 안점막(Fig. 1C)에도 병변을 보였다. 내부 장기의 침범을 보인 경우는 3예로 폐와 기관지를 침범하였다. 의인성 면역억제형의 경우 7예에서 하지에, 1예에서 목에 분포하였다. 3예에서는 피부 병변없이 경부와 서혜부의 림프절이 다수 축지되었으며 경부, 흉부, 복부골반 컴퓨터 단층촬영 영상 미만성의 림프절 비대가 관찰되었다. AIDS 연관형의 환자 3명을 제외하고 모든 환자에서 HIV는 음성 소견을 보였다.

#### 4. 병리조직학적 소견

18명의 환자에서 33개의 피부 조직검사를 시행하였으며 3명의 환자에서 림프절의 절제 생검을 시행하였다. 피부 조직검사상 진피내에 혈관확장과 함께 혈관 내피 세포의 증식에 의한 신생 혈관 형성 소견이 있었다. 그리고 방추상 세포들의 증식으로 인한 혈관세극 형성을 관찰할 수 있었고(Fig 2A) 일부에서는 적혈구의 혈관의 유출 및 혈철소 침착 등이 관찰되었다. 림프절(Fig. 4A)과 기관지내와 혀(Fig 3A)에 발생한 KS의 병리조직검사에서도 신생 혈관 형성 및 적혈구의 혈관의 유출 소견과 다수의 방추체 모양의 세포 침윤을 관찰할 수 있었다.

#### 5. 면역조직화학 염색결과(Table 2)

총 21예중 20예(95.2%)에서 HHV8에 대한 면역조직화학 염색에 양성 반응을 보였다. 고전형의 경우 7예 모두 양성을 나타냈고(Fig. 2B), AIDS 연관형의 경우 3예 모두에서 양성을 보였으며(Fig. 3B), 의인성 면역억제형의 경우 11예중 10예에서 양성을 보였다(Fig. 4B).

고전형 1예에서 Holmium patch치료 후 병변이 소실된 부위에서 실시한 조직검사에서 시행한 면역조직화학염색상 악양성소견을 보였다. 의인성 면역억제형 1예에서 KS 발생 1년전 편평사마귀로 조직생검한 표본과 KS 발생 1년후 기저상피세포암으로 조직생검한 표본에서 시행한 면역조직화학염색상 음성을 보였다. 또 다른 의인성 면역억제형 1예에서 KS 발생 3년전 한공각화증으로 조직생검한 표본에서 시행한 면역조직화학염색상 음성을 보였다. AIDS 연관형 1예에서 AIDS 발병이후 KS 발생 11개월전 지루피부염으로 조직생검한 표본에서 시행한 면역조직화학염색상 음성을 보였다.

#### 6. 치료 및 경과

고전형 KS환자 7명중 2명은 치료를 원치 않아 추적관

찰을 하는 동안 병변의 악화없이 국한되어 있는 소견을 보였다. 2명은 Holmium patch와 방사선 치료로 병변의 소실을 보였다. 그리고 1명은 국소절제와 방사선 치료후에 병변이 소실되었다. 그러나 그 후 새로운 병변이 발생하여 Holmium patch로 치료되었고 다시 새로운 병변이 생겨 추적관찰 중이나 악화없이 국한된 소견을 보였다. 1명은 오른쪽 안검에 생긴 종괴를 제거한 후 연고지 관계로 다른 지방으로 전원하였으며 1명은 KS와 상관없이 노환으로 인해 사망하였다.

AIDS 연관형환자 3명중 2명은 피부 병변이 먼저 광범위하게 나타나 AIDS로 진단되었다. 이후 3제 요법(Lopinavir+Ritonavir, Lamivudine, Stavudine) 과 복합 항암요법을 병행하였으나 호전없이 피부 병변과 전신 상태 악화로 각각 1년, 1년 6개월만에 사망하였다. 피부 병변없이 결핵으로 인해 AIDS로 진단받은 1명은 3제 요법과 대증적인 치료로 6년 정도 유지해오다 연하곤란을 주소로 혀에 발생한 KS를 진단받았으며 이후 폐 침범소견과 전신 상태 악화로 사망하였다.

의인성 면역억제형에서 신장이식 관련군 8명중 3명은 국소적인 절제나 방사선 치료후 병변의 소실 및 국한된 소견을 보였다. 그러나 1명은 방사선 치료후에도 호전없이 왼쪽 다리 전체의 광범위한 부종과 전신상태의 악화로 치료를 중단한 상태이다. 그리고 1명은 방사선 치료후에도 재발과 새로운 병변의 출현, 내부 장기의 침범 등으로 사망하였다. 피부 증상없이 미만성 림프선병증으로 발생한 3명의 환자는 모두 이식 거부반응으로 부신피질호르몬 pulse치료나 ATG (Antithymocyte globulin) 등 고도의 면역억제 치료를 받았던 적이 있었다. 그 이후 이식 신장의 기능 저하와 전신 상태의 악화로 1명은 사망하였고 2명은 혈액 투석과 복막 투석중이다. 장기간의 부신피질 호르몬제 복용군 2명은 각각 국소 방사선 치료와 추적관찰시 병변의 호전을 보였으며 항암 요법 관련군 1명은 피부 병변의 국소 절제후 재발없이 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

KS는 피부 또는 내부장기를 침범하는 다발성 신생 혈관종양이다. KS의 발생에 HHV8 또는 Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) 에 의한 바이러스 종양 유전자와 cytokine의 작용, 그리고 취약한 면역상태 등의 요인들이 관여하리라 생각된다<sup>2</sup>. HHV8은 1994년 AIDS 연관형 KS 환자에서 DNA 배열을 통해 처음 밝혀진 것으로 HIV감염과 상관없이 거의 모든 형태의 KS에서 발견된다.

HHV8의 감염경로는 아직 완전히 밝혀지지 않았지만 미국에서는 남성간의 동성애가 중요한 경로로 생각된다. 또한 남아프리카의 아동에서 AIDS가 발생하기 전에 KS

가 발견되는 점으로 보아 성접촉이 아닌 다른 경로, 예를 들어 경구감염 등의 가능성이 제시된다<sup>3</sup>. 고전형 KS는 50세 이후의 노인에서 주로 발생하며 남자에서 10-15배 정도 더 많이 발생한다. 다수의 단단한 자색 또는 적갈색의 판이나 결절이 하지에 나타나며 림프부종이나 과각화증을 동반할 수 있다. 만성 경과를 보이고 다른 장기로 거의 전이하지 않는다. AIDS 연관형 KS의 발생 위험율은 일반인의 2만배, 다른 면역억제 환자의 3백배정도 높을 것으로 추정된다<sup>4</sup>. AIDS 연관형의 경우 피부병변이 다발성, 대칭적으로 발생하며 반으로 시작하여 수 일내에 구진이나 종양의 형태로 급속히 변한다. Highly active anti-retroviral therapy (HAART)치료 전에는 AIDS환자의 1/4에서 구강내 병변으로 발견되었다. 안부속기 침범도 20%까지 보고되었으며<sup>5</sup> 본 연구에서도 안부속기를 침범하여 종양의 형태로 나타난 환자가 있었다. 의인성 면역억제형 KS는 장기 이식환자와 만성적 면역억제 치료를 받는 환자에서 보고되었다. 장기 이식환자에서 KS 발생율이 5백배 정도 많으며 평균 장기 이식후 16.5개월후에 발생한다<sup>6</sup>. 만성 또는 빠른 진행경과를 취할 수 있으나 대개 면역억제 치료를 중단한 후 자연 소실된다.

피부병변은 가려움이나 통증을 동반하지 않으나 진피와 림프관 침범시 통증과 부종, 궤양 등의 합병증을 유발할 수 있다. 본 연구에서도 왼쪽 다리전체에 통증을 동반한 부종을 보인 예가 있었다. AIDS 연관형에서 내부장기 침범이 흔하다. 그러나 증상이 없이 사망한 경우에도 25%이상에서 내부장기의 침범이 보고되었다. 침범장기는 대개 위, 장, 간, 비장, 폐이며 위장관의 Kaposi 병변은 대개 점막하에 위치하므로 조직검사로 진단하기가 어렵다<sup>2</sup>. 본 연구에서도 기관지내 KS 1예와 미만성 및 망상의 결절성 폐침윤을 보인 1예가 있었다. 위, 대장 내시경 검사상 원인병변을 확인하지 못하였으나 잠혈변과 함께 폐침범을 보인 경우도 1예가 있었다. 폐침범시 흉부 방사선 검사상 전형적인 미만성, 망상의 결절성 침윤, 종격동 비대와 때로 늑막 삼출이 관찰될 수 있다.

KS의 병리조직학적 소견은 혈관 내피세포로 구성된 혈관의 증식과 불규칙하고 작은 혈관세극을 형성하는 방추상 세포가 특징적이다. 초기 반상기에서 판상기, 결절기로 진행될수록 좀더 뚜렷한 조직 소견과 진피 전층을 침범하는 소견을 보인다. 또한 적혈구의 혈관의 유출과 혈철소의 침착 및 호산성 초자질의 구 등이 특징적으로 나타난다. 대부분의 방추상 세포들은 CD31, CD34를 포함한 혈관내피세포 표식자에 양성을 보이며, Factor VIII-related antigen은 좀 더 적은 수에서 표현된다. 그러나 KS의 방추상세포가 평활근세포<sup>7</sup>, 대식세포(CD68), 수지상세포<sup>8</sup> 표식자를 표현하는 경우도 있어 이런 방추상 세포들이 다능성 간엽 전구세포 또는 이질적인 세포에서 기원한 것으

로 추정되었으며 최근에는 림프관 내피 세포에서 기원설이 유력하다<sup>9</sup>.

KS의 병인에는 바이러스 종양유전자와 cytokine의 영향 및 면역억제상태 등이 모두 KS의 발생에 기여할 것으로 생각된다. KS에서 발견되는 대부분의 방추상 세포와 혈관내피세포들은 잠재적으로 HHV8에 감염되어 있는데<sup>10</sup> 특히 viral latency associated nuclear antigen-1(vLANA-1)에 양성을 보이는 내피세포는 KS에서 관찰되는 방추상모양의 세포로 바뀌게 된다<sup>11</sup>. HHV8의 종양 유전자들은 이미 알려진 세포성 종양유전자와 유사한 구조를 가지고 있어서 이들이 정상적인 세포주기 조절, 세포사, 신호전달 등을 파괴함으로써 종양 생성에 관여할 것으로 생각된다<sup>12</sup>. 본 연구에서는 KS 21예중 1예를 제외한 20예에서 HHV8에 대한 면역조직화학염색상 양성을 나타내었고 음성이나 1예도 여러 번의 조직 슬라이드 제작으로 인해 KS 병변이 남아있지 않을 가능성이 있다. KS로 진단받은 환자중 KS 발병이전이나 이후에 다른 피부질환으로 조직검사한 4예에서는 HHV8에 대한 면역조직화학염색상 모두 음성을 나타내었다. 이는 HHV8에 대한 많은 연구결과에서 KS가 아닌 다른 피부 표피증식성 종양인 Bowen 병, 광선각화증, 편평상피세포암, 기저상피세포암 등에서 HHV8이 검출되지 않았다는 보고와 일치하며 HHV8이 KS발병에 특이적으로 관여한다는 것을 시사한다<sup>13,14</sup>. Holmium patch로 치료한 후에 조직검사한 1예에서 시행한 면역조직화학염색상 약양성을 나타내었다. 이는 외과적인 절제가 아닌 레이저, 냉동치료, 방사선 치료 등의 병변내 국소요법이나 전신적인 치료후에 HHV8에 대한 면역조직화학염색여부 및 완치판정에 대해서는 향후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

KS의 병인에서 cytokines의 역할이 확실히 밝혀지지는 않았다. 그러나 AIDS환자에서 염증성 cytokines이 혈청과 병변내에 증가되어 있으며 이것이 HHV8의 감염을 재활성화시키는 것으로 생각된다<sup>15</sup>. HIV 감염이 KS의 발생에 반드시 필요한 것은 아니나 KS의 발생율을 증가시키고 병의 경과를 좀더 악화시킬 것으로 생각된다. HIV-1 감염 환자에서 HIV-2 감염시보다 약 12배정도 KS의 발생율이 높은 경향이 있는데, HIV-1 transactivating gene(Tat)에 의해 생성된 Tat 단백질이 interferone  $\gamma$  또는 interleukin 6를 통해서 방추상 세포의 증식을 활성화시키고 세포사를 억제하기 때문으로 생각된다<sup>16</sup>. 또한 bFGF와 함께 작용하여 여러 성장촉진 cytokines의 표현을 자극하는 것으로 생각된다<sup>17</sup>.

KS의 치료는 국소적으로 병변 절제, 레이저, 냉동치료, 방사선치료, alitretinoin, 병변내 주사요법 등이 있으며 전신적으로 Interferon  $\alpha$ , 화학요법(bleomycin, anthracyclines, etoposide, vinca alkaloids, paclitaxel), liposomal doxorubicin

또는 daunorubicin 등이 있다. 고전형 KS의 경우 대부분 국소적인 치료를 하거나, 치료없이 추적관찰만 하여도 병변의 소실이나 호전을 보였다. 그러나 자주 재발하는 경향이 있어 주의 깊은 추적관찰이 필요하며 재발한 경우에서도 비교적 좋은 예후를 보였다. AIDS 연관형 KS의 경우 뚜렷한 치료방법이 없다. 국소요법이나 전신요법이 생존기간을 연장시키는 것보다 안전하고 효과적인 증상 경감을 목적으로 한다. 의인성 면역억제형 KS의 경우 대개 면역억제요법을 줄이거나 중단한 후에 호전되는 경향을 보인다. 본 연구에서 고전형 KS의 경우 국소적인 Holmium patch 치료법과 방사선 치료 등으로 좋은 결과를 보였으며 자주 재발하는 경향을 보인 환자에서도 비교적 양성 경과를 취하였다. 그러나 발가락에 생긴 병변을 절단한 환자도 있었다. AIDS 연관형의 경우 피부병변을 주소로 내원한 2명의 환자에서 HAART와 화학요법을 시작하였으나 진단 1년과 1년 6개월만에 사망하였다. 호흡기 증상을 주소로 진단받은 1명의 경우 초기 HAART를 시작하여 6년동안 피부증상없이 유지하였으나 연하곤란과 전신증상 악화로 구강내 병변을 발견하였고 대증적 치료도 중 사망하였다. 의인성 면역억제형 KS에서 만성적인 부신피질 호르몬을 복용하는 경우, 부신피질 호르몬 복용량을 감소시킴으로써 병변이 소실된 경우를 관찰하였다. 그러나 장기이식환자의 경우 이식 거부반응으로 고도의 면역억제요법을 한 환자 3명에서 피부병변없이 전신적인 림프선병증의 형태로 나타난 경우가 있었고 이들 모두 병변과 이식 신장의 기능악화로 혈액투석이나 복막투석 등의 악성 경과를 보였으며 사망한 환자도 1명 있었다. 이외에도 반복적인 재발과 새로운 병변의 발생으로 사망한 환자가 1명 있어 장기이식과 관련된 면역억제환자의 경우 예후가 좋지 않음을 알 수 있었다. KS와 관련되어 사망한 환자는 의인성 면역억제환자 2명, AIDS환자 2명이었다.

## 결 론

저자들은 1992년 1월부터 2003년 3월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 KS로 진단된 고전형 7예, AIDS 연관형 3예, 의인성 면역억제형 11예를 후향적으로 임상 및 병리조직학적 연구를 하였다.

임상 양상은 다수의 적자색 구진이나 결절, 종양의 형태에서 피부병변없이 전신적인 림프선병증의 형태 등 다양한 소견이 관찰되었다. 면역조직화학 검사상 95%에서 HHV8에 대한 양성을 보여 KS의 병인과 HHV8의 관련성을 확인할 수 있었다. 치료로는 국소적인 방사선치료, Holmium patch, excision과 면역 억제제의 감량 및 AIDS

연관형에서는 HAART, 복합항암요법 등을 시도하였으나 다양한 결과를 보였으며 KS와 관련되어 사망한 예는 4명이었다. 이상을 고려해 볼 때 비교적 예후가 좋은 고전형 KS의 경우 너무 과도한 치료가 이루어지지 않도록 하되 재발을 염두에 두고 추적관찰이 이루어져야 하겠다. 장기 이식환자를 제외한 의인성 면역억제형 KS의 경우 면역억제제의 감량이나 중단으로 병변의 호전을 기대할 수 있겠다. 그러나 장기이식과 관련된 일부 KS의 경우 면역억제제의 감량이나 중단이 이식장기의 기능과 밀접한 관련이 있으므로 이를 고려하여 적극적인 치료가 필요할 수 있다는 것을 염두해 두어야 한다.

## 참 고 문 헌

1. Rappersberger K, Stingl G, Wolff K. Kaposi's sarcoma. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Ausen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGrawHill, 1999:1195-1204
2. Ulrich RH, Thomas R, Stephen KT, Martin S, Michael R, Robert AS, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestation, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;2:281-292
3. Andreoni M, Sarmati L, Nicastrì E, El Sawaf G, El Zalabani M, Uccella I, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA* 2002; 287:1295-1300
4. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection?. *Lancet* 1990;335:123-128
5. Shuler JD, Holland GN, Miles SA, Miller BJ, Grossman I. Kaposi sarcoma of the conjunctiva and eyelids associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989;107:858-862
6. Shepherd FA, Maher E, Cordella C, Cole E, Greig P, Wade JA, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 1997;15:2371-2377
7. Weich HA, Salahuddin SZ, Gill P, Nakamura S, Gallo RC, Folkmann J. AIDS associated Kaposi's sarcoma-derived cells in long term culture express and synthesize smooth muscle alpha-actin. *Am J Pathol* 1991; 139:1251-1258



8. Huang YQ, Friedman-Kien AE, Li JJ, Nickoloff BJ. Cultured Kaposi's sarcoma cell lines express factor XIIIa, CD14, and VCAM-1, but not factor VIII or ELAM-1. *Arch Dermatol* 1993;129:1291-1296
9. Skobe M, Brown LF, Tognazzi K, Ganju RK, Dezube BJ, Alitalo K, et al. Vascular endothelial growth factor-C(VEGF-C) and its receptors KDR and flt-4 are expressed in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol* 1999;113:1047-1053
10. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995;86:1276-1280
11. Ciufu DM, Cannon JS, Poole LJ, Wang F, Murray P, Ambinder RF, et al. Spindle cell conversion by Kaposi's sarcoma associated herpesvirus: formation of colonies and plaques with mixed lytic and latent gene expression in infected primary dermal microvascular endothelial cell cultures. *J Virol* 2001;75:5614-5626
12. Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* 1996;274:1739-1744
13. Inagi R, Kosuge H, Nishimoto S, Yoshikawa K, Yamahishi K. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus(KS HV) sequences in premalignant and malignant skin tu-mors. *Arch Virol* 1996;141:2217-2223
14. Rady PL, Yen A, Rollefson JL, Orengo I, Bruce S, Hughes TK. Herpesvirus-like DNA sequences in non-Kaposi's sarcoma skin lesions of transplant patients. *Lancet* 1995;345:1339-1340
15. Monini P, Colombini S, Sturzl M, Goletti D, Cafaro A, Sgadari C, et al. Reactivation and persistence of human herpesvirus-8 infection in B cells and monocytes by Th-1 cytokines increased in Kaposi's sarcoma. *Blood* 1999;93:4044-4058
16. Fiorelli V, Barillari G, Toschi E, Sgadari C, Monini P, Sturzl M, et al. IFN-gamma induces endothelial cells to proliferate and to invade the extracellular matrix in response to the HIV-1 Tat protein: implications for AIDS-Kaposi's sarcoma pathogenesis. *J Immunol* 1999;162:1165-1170
17. Barillari G, Sgadari C, Palladino C, Gendelman R, Caputo A, Morris CB, et al. Inflammatory cytokines synergize with the HIV-1 Tat protein to promote angiogenesis and Kaposi's sarcoma via induction of basic fibroblast growth factor and the alpha v beta 3 integrin. *J Immunol* 1999;163:1929-1935