

비호지킨 림프종에서 CMV 대장염에 의한 대장 천공 1례

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 외과학교실², 병리학교실³

한승혁¹ · 한지숙¹ · 이승태¹ · 장준호¹ · 민유홍¹ · 고윤웅¹ · 김남규² · 김호근³

A Case of Colonic Perforation associated with CMV Colitis in a Patient with Non-Hodgkin's Lymphoma

Seung Hyeok Han, M.D.,¹ Jee Sook Hahn, M.D.,¹ Seung Tae Lee, M.D.¹
Joon Ho Jang, M.D.,¹ Yoo Hong Min, M.D.,¹ Yun Woong Ko, M.D.¹
Nam Kyu Kim, M.D.² and Hoguen Kim, M.D.³

*Departments of Internal Medicine,¹ Surgery² and Pathology³
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Cytomegalovirus (CMV) disease in gastrointestinal tract is common among immunocompromised host. Ulcer, hemorrhage and perforation are manifestations of CMV infection in gastrointestinal tract and the most common site of intestinal perforation is the colon, followed by the distal ileum. Early diagnosis and preemptive therapy of CMV infection in the gastrointestinal tract should be warranted to prevent intestinal perforation, one of life-threatening complications of CMV colitis.

We report a case of CMV colitis leading to colonic perforation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma (T/NK cell lymphoma). Immunohistochemical stain of surgical specimen revealed positive, followed by positive EA-IPA and PCR for CMV antigen. He survived after successful left hemicolectomy and intravenous ganciclovir therapy.

Key Words : Non-Hodgkin's lymphoma, CMV colitis, Perforation

서 론

거대세포 바이러스(cytomegalovirus, 이하 CMV) 감염증은 면역능 저하 환자에서 발생할 수 있는 기회감염의 하나로서 망막이 가장 흔한 침범 장기이며 소화기계 침범도 흔한 것으로 알려져 있다. CMV의 소화기계 침범시 특징적인 임상양상은 장 점막 궤양 및 이에 따른 출혈이며 심하면 장천공이 발생할 수 있는데 이는 응급수술을 요하는 치명적

인 합병증으로서, 호발부위는 대장과 회장 원위부이며 주로 후천성 면역결핍증 환자에서 호발하는 것으로 알려져 있으며, 그 외 장기이식 환자나 말기 신부전증 환자에서 보고된 바 있다.¹⁾ 그러나 비호지킨 림프종에서 CMV 감염에 의한 장천공은 매우 드문 합병증이며 지금까지 소장에서 천공된 몇례만이 산발적으로 보고된 바 있다.^{2,3)}

저자들은 비호지킨 림프종(T/NK cell lymphoma)으로 진단받은 31세 남자 환자에서 항암화학요법 중에 CMV 장염과 이에 따른 대장 천공이 발생하여 응급 좌측결장반절제술과 ganciclovir 투여로 CMV 대장염이 호전된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 1999년 2월 11일, 승인 : 1999년 5월 2일
책임저자 : 한지숙, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)361-5418, Fax : 02)393-6884

증 례

환 자 : 신○○, 31세, 남자

주 소 : 발열, 설사, 구토, 체중 감소

현병력 : 환자는 내원 2개월 전부터의 발열, 설사, 구토 증상과 함께 2개월간 12kg의 체중 감소를 주소로 모 대학병원 내과로 내원하였으며 후인두벽 림프절 생검 시행하여 악성 림프종으로 진단받고 보존적 치료 중 증상 호전 없어 본원에 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 110/80mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 39.2°C 이었으며 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고 입술과 혀는 건조하였다. 경부에서 다발성의 압통을 동반하지 않는 0.5~1cm 크기의 림프절이 양측성으로 촉진되었고, 후인두벽에 1×0.5cm 크기의 궤양이 관찰되었다. 청진상 장음은 증가되어 있었으나 압통이나 반사통은 없었으며 촉진되는 종괴나 장기 종대 소견은 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액검사상 혈색소 12.9g/dL, 헤마토크릿 35%, 백혈구 10,890/ μ L(호중구 71.1%), 혈소판 272,000/ μ L 이었고, 혈청 생화학검사상 Ca/P 8.4/4.6mg/dL, BUN/Cr 6.5/1.1mg/dL, 총단백/알부민 5.7/2.4g/dL, 요산 3.5mg/dL, LDH 238IU/L, β_2 -microglobulin 3.3mg/L였다. B형 간염 바이러스 항원 및 C형 간염 바이러스에 대한 항체는 모두 음성이었다.

방사선학적 소견 : 경부 전산화 단층촬영상 양측 내경정맥 주위로 다발성 림프절 종대 소견이 관찰되었고, 복부 전산화 단층촬영에서는 좌측 대동맥주위에 3개의 림프절 종대 및 상행 결장과 하행 결장의 비후 소견이 관찰되었으며 흉부 전산화 단층촬영 소견은 정상이었다. 대장 조영술에서는 횡행 결장과 하행 결장에서 다발성 궤양이 관찰되었다.

내시경 소견 : 대장 내시경 소견상 상행 결장과 횡행 결장에서 경계가 명확하고 깊이는 비교적 얕으며 기저부가 불규칙한 궤양이 네 부위에서 관찰되었으며, 일부에서는 전주성 궤양과 염증성 가성폴립도 관찰되었다.

병리학적 소견 : 후인두벽 궤양에서 시행한 조직 검사상 T/NK 세포 림프종 소견 보였고, 대장 내시경 시 궤양 기저부 네 부위에서 시행한 조직검사에서도

T/NK 세포 림프종의 침범 소견이 관찰되었다.

치료 및 경과 : 내원 13일째부터 ProMACE/Cyta-BOM으로 복합 항암화학요법을 시행하였으며 2차 주기가 시행되던 내원 47일째부터 설사 및 복통을 호소하였고 내원 49일째 복통의 악화와 더불어 압통과 반사통, 복부근 경직 등의 복막자극증후가 발생하였다. 장천공 의심하에 내원 51일째 응급 개복술 시행하였으며, 수술소견상 좌결장곡 부위에 1×1cm, 1×0.5cm 크기의 결장 천공이 두 부위에서 관찰되어 (Fig. 1) 좌측결장 반절제술과 Hartman 결장루설치술을 시행하였다. 수술 후 1일째부터 말초혈액검사상 백혈구 700/ μ L(호중구 630/ μ L)로 호중구 감소증 소견을 보이면서 발열이 발생하여 항생제 투여를 시작하였으며, 수술조직의 병리 소견상 H&E 염색에서 궤양 기저부 점막하층 내피세포에서 CMV 봉입체가 관찰되었고(Fig. 2) 면역조직화학검사에서도 양성소견을 보여(Fig. 3) CMV 대장염이 확인되었으며, 림프종 침윤은 관찰되지 않았다. 검사실 소견상에서는 CMV IgM 음성, IgG 양성, CMV EA-IPA(early antigen immunoperoxidase assay), CMV PCR 검사 양성 소견을 보여 내원 60일째부터 ganciclovir 및 IV gamma globulin을 투여하였다(ganciclovir 5mg/kg의 용량을 12시간 간격으로 3주간 투여 후 5mg/kg/day로 반감하여 주 5일 투여하였고 IV gamma globulin 500mg/kg의 용량을 격일로 10일간 투여 후 주 1회로 투여함). 환자는 수술 후에도 혈변이 지속되었으며 수혈 및 지혈요법(lamina G) 등 보존적 치료에도 불구하고 출혈이 지속되어 내원 72일째 대장 내시경을 재시행하였으며, 내시경 소견상 상행 결장에 2×3cm 크기의 종괴가 관찰되었고 출혈부위는 찾지 못하였으나 소장에서의 출혈은 아님이 확인되었다. 이후에도 장출혈이 간헐적으로 지속되어 내원 89일째 우결장절제술을 시행하였으며 수술조직의 병리 소견상 T/NK 세포 림프종 침윤만을 보였다. 수술후 출혈 양상은 소실되었으며 추적 관찰한 CMV EA-IPA는 음성전환 되었다. 환자는 현재 IM-VP16, 그리고 MICMA 요법으로 구제 항암화학요법을 시행받고 있다.

고 찰

CMV 감염은 건강한 성인에서는 드물며 T 림프구

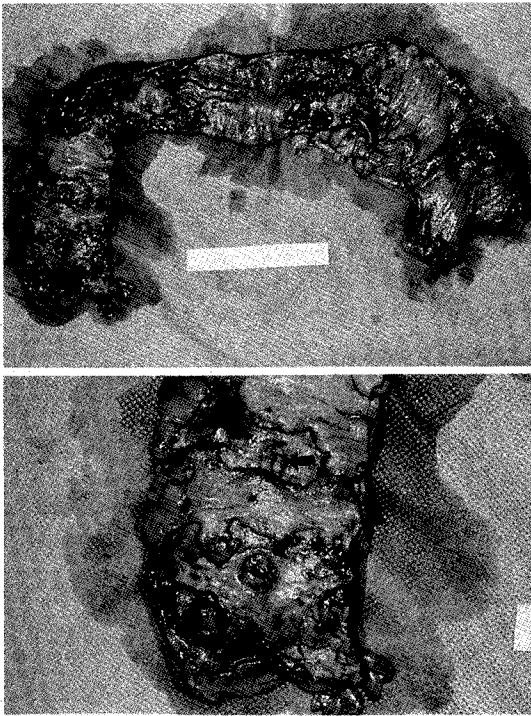


Fig. 1. Surgical specimen of colon shows multiple mucosal ulcerations. A longitudinal ulcer and pseudoinflammatory polyps are seen, and two perforation sites (1×1 cm, 1×0.5 cm) are also seen (arrow).

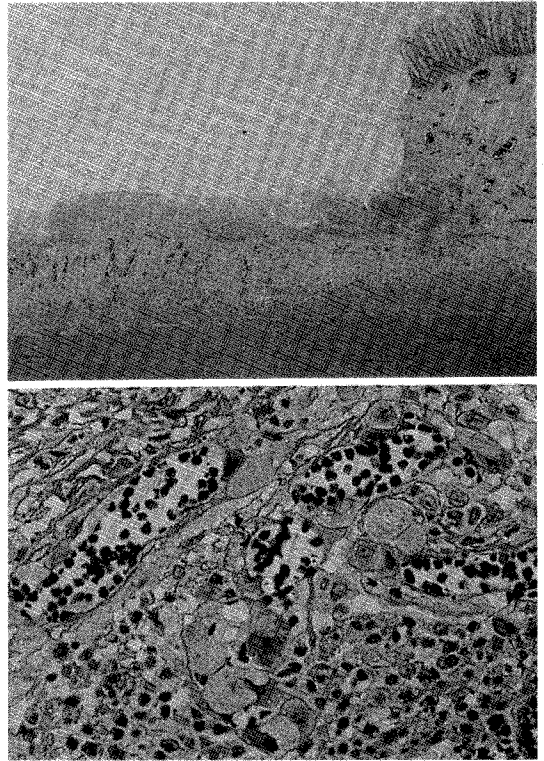


Fig. 2. Intestinal ulcerations and CMV inclusion bodies: CMV inclusion bodies seen in endothelial cells are mostly located in submucosal layer (H&E stain ×40, ×400).

매개 면역이 저하된 경우, 장기 이식 후이나 후천성 면역결핍 환자에서 호발하는 것으로 알려져 있으며, 임상 양상은 발열, 호중구 감소증, 간염, 폐렴, 식도염, 위염, 결장염, 망막염 등 다양하다. CMV의 위장관 침범시 침범부위는 상부에서 하부 위장관까지 모든 부위에 침범이 가능하며, 장천공은 대장 53%, 회장 원위부 40%, 충수돌기 7%의 빈도를 보여 대장과 회장 원위부에 호발하며 대장에서는 상행결장에 가장 빈번하게 장천공이 발생하고 응급 개복수술을 하더라도 수술후 폐렴 및 패혈증 등의 2차 감염에 의하여 87%의 높은 치명률을 보이는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 임상증상으로 궤양에 의한 복통, 출혈, 설사 등이 나타나며 면역기능 저하 환자에서 이러한 증상이 발생시 CMV 장염을 의심해야 하며 천공과 같은 치명적인 합병증을 예방하기 위해서는 이의 조기진단 및 치료가 매우 중요하다고 하겠다. 지금까지 보고된 CMV 장염 예들을 살펴보면 본 증례와 마찬가지로 장천공이 발생하여 응급개복술 후 수술조적²⁾병

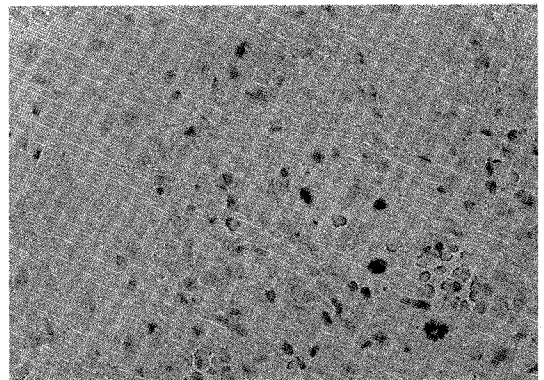


Fig. 3. Immunohistochemical stain using monoclonal antibody for CMV pp65 antigen with immunoperoxidase shows positive reaction (×400).

리소견에 의해 진단된 경우가 대부분이며, 환자군은 주로 후천성 면역결핍 환자 및 장기이식 환자들로 비호지킨 림프종 환자에서 CMV 장염에 의한 장천공 예는 매우 드물게 산발적인 보고만이 있으며 천

공부위도 모두 소장으로 본 증례와 상이하였으며,^{2,3)} 대장천공 예는 국내에서는 아직까지 보고된 바가 없다.

CMV 감염에 의한 장천공의 기전은 CMV 감염에 의해 폐쇄성 혈관염을 일으키고 이것이 근육 고유층과 점막층, 점막하층에 허혈성 변화와 괴사를 초래하여 궤양과 장천공을 일으킨다고 설명되고 있으며⁴⁻⁷⁾ 본 증례에서도 조직학적 소견상 폐쇄성 혈관염에 의한 조직괴사에 의하여 장천공이 발생한 것으로 나타났다.

CMV 장염의 진단을 위해서는 장점막에 미란성 또는 궤양성 변화소견을 보이고 조직학적으로나 바이러스 배양에서 CMV가 증명이 되거나 또는 CMV 기질단백인 pp65 항원에 대한 단클론 항체를 이용한 면역조직화학검사상 CMV 항원 양성소견이 있어야 한다.⁸⁾ 후천성 면역결핍환자 100례를 대상으로 CMV 대장염의 진단을 위하여 병변조직의 H&E 염색, CMV 배양검사, 그리고 면역조직화학검사 등의 3가지 방법을 비교한 연구결과를 보면, 면역조직화학검사가 93.3%의 민감도를 보여 가장 높았으며 바이러스 배양검사가 가장 낮은 민감도를 보여 일상적으로 시행되는 H&E 염색보다 면역 조직화 학검사를 이용한 방법이 진단율이 높은 것으로 보고하였다.⁹⁾ Steven 및 Henry¹⁰⁾는 PCR을 이용하여 CMV DNA를 검출하는 방법이 CMV 감염을 조기 진단하는데 있어서 다른 방법에 비해 높은 민감도를 보이며 질환의 활동도 및 치료반응 여부를 평가하는데 있어서도 유용하다고 보고하였으며, Einsele 등¹¹⁾과 Schmidt 등¹²⁾도 CMV 감염의 조기진단에 PCR이 유용한 것으로 보고하였다. PCR 방법은 검체로서 전혈 혹은 혈장을 사용할 수 있으며 두가지 방법에서 검체의 양이 다를 수 있기 때문에 검출률에 영향을 미칠 수 있으며 혈장을 이용한 방법이 검출률이 높은 것으로 알려져 있다. CMV EA-IPA는 과립구 핵내에 존재하는 CMV 기질단백인 pp65를 검출하는 방법으로 shell vial 배양법보다 민감도가 높아 조기진단에 유용하며 감염의 활동성의 지표로서 중요한 역할을 한다고 보고된 바 있다.¹³⁾

본 증례는 다른 장기에 CMV 감염 없이 CMV 대장염에 의한 장천공이 발생한 예로서 내원 당시 시행한 대장 내시경상에서도 궤양이 관찰되었으나 궤양 기저부에서 시행한 조직검사에서는 CMV 봉입체

가 관찰되지 않았으며 T/NK 세포 림프종의 침윤 소견만을 보였다. 이후 장천공이 발생하여 응급 개복술을 시행할 때까지도 장천공의 원인을 CMV 대장염에 의한 것이라고 예측하지 못하였다. 수술 후 병변조직의 H&E 염색에서 궤양 기저부 점막하층 내피 세포에서 CMV 봉입체가 관찰되었고 면역조직화학 검사에서도 양성 소견을 보였으며 CMV-EA IPA 및 PCR에서도 양성소견을 보여 활동성 CMV 질환이 증명되었다.

환자의 임상경과를 고려할 때 복합 항암화학요법에 의한 장천공을 배제해야 할 것이다. 환자의 장천공은 내원 49일째 발생한 것으로 이는 복합 항암화학요법후 36일째 발생한 것이다. 항암화학요법에 의한 장천공은 1961년 Morgan 등에 의해 처음 보고되었으며¹⁴⁾ 1968년 Ehrlich 등은 323명의 악성 림프종 환자중에서 16명의 환자에서 장천공이 발생하였고 이중 5례가 항암화학요법에 의한 것으로 보고하였다.¹⁵⁾ 항암화학요법에 의한 장천공은 주로 항암제에 민감한 종양에서 잘 발생하며 항암제에 의해 종양의 괴사가 일어난 후 장천공이 나타난다. 본 증례에서는 조직학적으로 전장벽에 심한 출혈을 동반한 괴사를 보였는데 이는 전격성 CMV 감염이 주로 장벽에 분포하는 내피세포에 감염되고 그로 인한 허혈과 그에 따른 출혈성 장염이 동반된 것으로 병리학적으로 CMV 대장염에 합당한 소견이며 천공 부위에 종양의 괴사소견이 없었던 점으로 보아 항암화학요법에 의한 장천공은 아니라고 판단된다. CMV 감염이 주로 면역기능이 저하된 환자에서 호발하는 것으로 되어 있으나 건강한 성인에게서도 발생할 수 있다. 건강한 성인에게서 오는 CMV 감염은 대개 증상이 없으며 10%에서 발열, 간기능 이상, 림프구증과 비정형 림프구 등 mononucleosis 같은 증상을 보일 수 있고 용혈성 빈혈이나 혈소판 감소증 등이 문헌상에서 보고되었다.^{16,17)} 1997년 Eddleston 등¹⁸⁾은 1966년부터 1995년까지 문헌상에 보고된 34명의 건강한 성인에게서 발생한 중증 CMV 감염을 보고하였는데 이중 24명이 다발성 장기 침범(중추신경계 침범제외)을 보였고 10명이 중추신경계 침범을 보였으며 다발성 장기 침범을 보인 군에서 예후가 더 좋지 않았다. 이들에게 ganciclovir나 foscarnet같은 항바이러스 제제의 사용과 효과에 대해서는 아직 정립된 바가 없다. Eddleston 등은 다발성 장기 침범을 보인 24명의 환

자중 6명의 환자가 항바이러스 제제를 투여 받았으며 이 중 5명이 생존한 반면 항바이러스 제제를 투여 받지 않은 18명 중에서는 4명만이 생존한 것을 보고하여 건강한 성인에게서도 종종 CMV 감염인 경우 항바이러스 제제의 효과가 있음을 보고하였다. 그러나 아직까지 건강한 성인에게서 종종 CMV 감염의 치료에 대해서 정립되어 있지 않은바 앞으로 이에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다.

CMV 대장염의 표준 치료는 타 장기의 CMV 질환과 마찬가지로 ganciclovir와 IV gamma globulin 병합요법이다.¹⁹⁾ 본 증례에서도 조직병리소견에서 CMV 대장염의 소견이 확인된 직후 ganciclovir 5 mg/g의 용량을 12시간 간격으로, IV gamma globulin 500mg/kg의 용량을 격일로 투여 시작하였으며, ganciclovir는 3주간 투여 후 용량을 반감하여 주 5회로 투여하였고 gamma globulin은 격일로 10회 투여 후 주 1회로 투여하였으며, 내원 84일째 추적 검사한 CMV EA-IPA에서 음성소견 보여 투여를 중단하였다. 환자는 좌측결장 반절제술 이후에도 출혈이 멈추지 않아 우결장 절제술까지 시행하였으나 조직학적으로는 CMV 대장염의 소견은 보이지 않았고 T/K 세포 림프종의 침윤 소견만 보였다. 이 당시 환자의 임상 경과를 볼때 초진시 조직학적으로 악성 림프종의 침윤이 확인되었던 후인두벽 궤양이 항암화학요법 후에도 크기가 감소하지 않았으며, 경부 림프절 역시 크기 변화가 없었고, 수술조직의 병리학 적 소견상 T/NK 세포 림프종의 침윤만 보였던 점 등을 고려할 때 1차 수술 후 ganciclovir 치료중에 나타난 출혈은 림프종의 악화에 의한 것으로 판단하였으며, 관해유도 항암화학요법에 불응성으로 평가하고 이후 IM-VP16, MiCMA 요법으로 구제 항암요법을 시행하였다.

CMV 질환의 진단을 위하여 과거에는 바이러스 배양 및 조직학적 증명이 필요하였으나 최근에는 혈청학적 방법 및 PCR 등을 이용하여 조기진단이 가능한 바 조기진단을 위해서는 임상 의사의 CMV 질환의 진단을 위한 노력이 중요하다고 하겠다. 따라서 악성 림프종 등의 악성 혈액종양 환자에서 특히 항암화학요법을 시행 중에 복통 및 설사 등의 장염 증상이 나타날 경우 CMV 대장염의 가능성을 염두에 두고 이에 대한 검색검사를 시행하여 CMV 질환의 조기진단 및 치료를 시행함으로써 장천공과 같은

치명적인 합병증을 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

CMV 대장염은 면역능저하 환자에서 발생할 수 있는 기회감염의 일종으로 장천공과 같은 치명적인 합병증을 예방하기 위해서는 조기진단 및 치료가 중요하며, 따라서 면역능저하 환자에서 있어서 CMV 감염을 조기진단을 위한 적극적인 노력이 필요하다고 하겠다. 저자 등은 비호지킨 림프종에서 CMV 대장염에 의하여 발생한 장천공 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kram HB, Shoemaker WC: *Intestinal perforation due to cytomegalovirus infection in patients with AIDS. Dis Colon Rectum* 33:1037-1040, 1990
- 2) Mutsumi Y, Keiko H, Katsuhiko U, Akiko M, Katsuyuki K, Hidetoshi O, Yukio O, Yoshihide F, Tado B: *Small intestinal perforation due to cytomegalovirus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Acta Haematol* 93:98-100, 1995
- 3) Han KJ, Jung IS, Kim CK, Park SK, Kim DW, Baick SH, Moon C, Park HS: *A case of CMV disease of the jejunum in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. Kor J Intern Med* 13:143-146, 1998
- 4) Goodman ZD, John KB, John HY: *Perforation of the colon associated with cytomegalovirus infection. Dig Dis Sci* 24:376-380, 1979
- 5) Andreas PK, Sanat KM: *Multiple cytomegalovirus-related intestinal perforation in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med* 116:495-499, 1992
- 6) Tatum ET, Sun PCJ, Cohn DL: *Cytomegalovirus vasculitis and colon perforation in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Pathology* 21:235-238, 1989
- 7) Nabeshima K, Sakaguchi E, Inoue S, Eizuru Y, Minamishima Y, Koono M: *Jejunal perforation associated with cytomegalovirus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma.*

- Acta Pathol Jpn* 42:267-271, 1992
- 8) Goodgame RW : *Gastrointestinal CMV disease. Ann Intern Med* 119:924-935, 1993
 - 9) Laurent B, Charlotte CG, Laura M, Pierre MG, Farnck C, Yann N, Jacques C, Willy R, Jean CN, Francois PC, Jean PG : *Definition and diagnosis of cytomegalovirus colitis in patients infected by human immunodeficiency virus. J AIDS Hum Retrovirol* 14:423-429, 1997
 - 10) Steven HF, Henry M : *Laboratory monitoring of CMV disease- Is polymerase chain reaction the answer? Clin Inf Dis* 24:841-842, 1997
 - 11) Einsele H, Steidle M, Valoracht A, Saal JG, Ehninger G, Muler CA : *Early occurrence of human cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation as demonstrated by the polymerase chain reaction technique. Blood* 77:1104-1110, 1991
 - 12) Schmidt CA, Oettle H, Wilborn F, Jessen J, Timm H, Schwerdtfeger R, Oertel J, Siegert W : *Demonstration of cytomegalovirus after bone marrow transplantation by polymerase chain reaction, virus culture and antigen detection in buffy coat leucocytes. Bone Marrow Transplant* 13:71-75, 1988
 - 13) Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, Pettinger M, Meyers JD : *Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocyte after allogeneic bone marrow transplantation. Blood* 80:1358-1364, 1992
 - 14) Marvin WM, Bernard S, Mark WW : *Perforation of a metastatic carcinoma of the jejunum after cancer chemotherapy. Surgery* 49:687-689, 1961
 - 15) Ehrlich AN, Stalder G, Geller W, Sherlock P : *Gastrointestinal manifestations of malignant lymphoma. Gastroenterology* 54:1115-1121, 1968
 - 16) Van Spronsen DJ, Breed WP : *Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and haemolysis in an immunocompetent adult. Br J Haematol* 92:218-220, 1996
 - 17) Harris AI, Meyer RJ, Brody EA : *Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and hemolysis in an adult. Ann Int Med* 83:670-671, 1975
 - 18) Eddleston M, Peacock M, Juniper M, Warrell DA : *Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clin Inf Dis* 24:52-56, 1997.
 - 19) Douglas TD, Donal PK, David FB, Clyde Crumpacker, Charles DM, Bernadette D, William B : *Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS. J Infect Dis* 167:278-282, 1993