

호지킨씨 림프종 환자에서 발생한 Disseminated Herpes Zoster 1례

계명대학교 의과대학 피부과학 교실 · 내과학 교실* 및 의과학 연구소

구본식 · 공수득 · 권호준 · 이규석 · 송준영 · 허규찬* · 송홍석*

=Abstract=

Disseminated Herpes Zoster in Patient with Hodgkin's Lymphoma

Bon Sik Koo, M. D., Soo Deuk Kong, M. D., Ho June Kwon, M. D., Kyu Suk Lee, M. D.,
Jun Young Song, M. D., Kyu Chan Hur, M. D.*., and Hong Suk Song, M. D.*.

Department of Dermatology and Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine &
Institute for Medical Science, Taegu, Korea

Herpes zoster is acute viral infection characterized by vesicular skin lesions which are usually distributed over several unilateral adjacent sensory dermatomes. In about 2% to 5% of cases of zoster, hematogenous dissemination of virus apparently occurs.

Among the associated malignancies, hematologic malignancy including Hodgkin's lymphoma, acute lymphocytic leukemia, and immunocompromised patient were frequently associated.

We described the clinical manifestation of disseminated herpes zoster in patient with Hodgkin's lymphoma. A 15-years-old male patient was presented with painful grouped vesicles on an erythematous base on left temporal head, right back, and right forearm. Tzanck smear revealed multinucleated giant cells, and histopathologic findings were consistent with herpetic infection. Moreover, Herpes Zoster Virus specific 220 kD DNA fragment was detected in PCR performed with vesicular fluid. He was successfully treated by administration of acyclovir without any significant complications.

Key Words : Disseminated herpes zoster, Hodgkin's lymphoma, PCR

서 론

대상포진은 Herpes virus group의 Varicella-Zoster virus (VZV)에 의해 발생되는 질환으로 감각신경절에 잠복해 있던 수두대상포진 바이러스가 재활성화 됨으로써 발생하는 수포상 발진 및 신경통 등을 특징으로 하며 림프종, Hodgkin병, 백혈병 등의 악성 종

양 환자와 방사선조사 혹은 각종 면역억제제의 치료로 인하여 면역부전 상태에 있는 환자에서는 발생빈도가 높을 뿐 아니라 임상적으로도 중한 경과를 거치며 때로 심각한 합병증을 초래하는 것으로 알려져 있다(Sanbrom et al, 1960 ; Wright & Winer, 1961 ; Sokal & Firat, 1965 ; Oxman, 1987).

국내에서는 1964년 대상포진을 동반한 급성 골수성 백혈병 1례가 보고(김영표, 1964)된 이래 악성 종

양과 동반한 대상포진의 간헐적인 증례 보고(박승기 외, 1970 ; 조광현 외, 1979)가 있으나 임상양상 및 병리기전에 대한 포괄적인 연구가 이루어진 바는 없다. 최근 각종 항암요법의 발전으로 장기간 투병생활을 하는 악성종양 환자들이 늘어남에 따라 국내에서도 이들 환자에서 발생하는 대상포진의 예가 증가하는 경향을 보이고 있다. 이에 저자들은 호지킨씨 림프종 환자에서 발생한 Disseminated Herpes Zoster 1례를 경험하고 임상적으로 매우 희귀하다고 생각되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 강 00, 15세, 남자

주소 : 우측 흉부와 겨드랑이에 발생한 다수의 통통성, 군집성, 수포성 피부 발진

현병력 : 내원 1년전 Hodgkin's lymphoma(stage IIa)로 진단 받고, 방사선 치료중, 내원 5일전부터 소양감 및 약간의 통통을 동반한 홍반상의 수포성 피부 발진이 군집을 이루어 우측 흉부와 겨드랑이에



Fig 1A. Grouped vesicles on the right chest and a vesicle on erythematous base on left temporal head(arrow).

1B. Localized unilateral multiple grouped vesicular lesions on erythematous base on right back area(arrow).

1C. Solitary bean sized vesicular lesion on erythematous base on right forearm(arrow).



Fig 2. Neck CT shows bilateral multiple lymph node enlargements.(Arrows)

걸쳐서 발생하였으며, 우측 어깨, 좌측 측두부, 우측 전완부에 군집성 또는 단발성의 수포가 생기면서 피부 병변이 확산되는 소견을 보였음.

과거력 : 3세때 수두를 앓았으며, 내원 9개월전부터 우측 하악부에 종양이 축지되었으나 별 치료 없이 지내다 4개월전 본원에서 림프절 생검후 Hodgkin's lymphoma(stage IIa)로 진단 받고 방사선 치료를 받고 있었음.

가족력 : 특기사항 없음.

이학적 소견 : 우측 하악부에 림프절이 축지된 것

이외에 특기할 만한 사항은 없었음

피부 소견 : 우측 흉부와 겨드랑이에 걸쳐 홍반성의 수포성 피부 발진이 군집을 이루고 있었고, 우측 어깨, 좌측 측두부, 우측 전완부에 군집성 또는 단발성의 수포가 관찰되었다(Fig 1A, 1B, 1C).

검사소견 : 일반 혈액검사, 뇨검사 및 간기능 검사 및 α -fetoprotein, CEA 검사상 정상범위였으며, Multi-test CMI(세포매개 면역 다중 검사)상 Hyponegry 소견을 보였으며, Tzanck 검사상 각각의 병변부에서도 말, 다핵 거대세포와 핵내 봉합체를 관찰할수 있

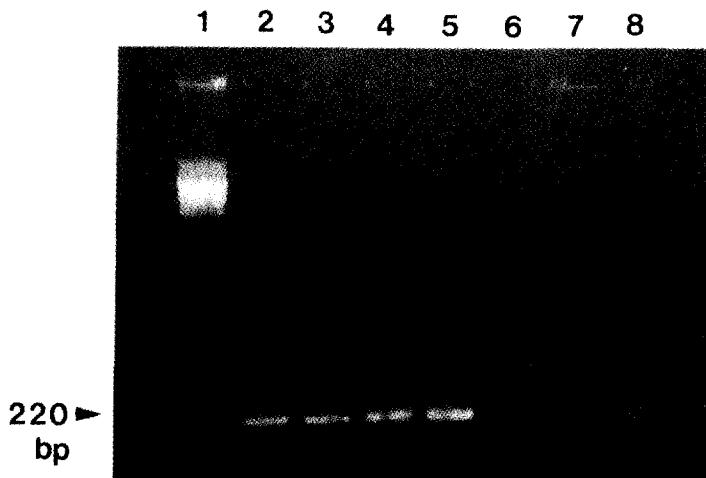


Fig 3. PCR detection of varicella-zoster virus DNA. PCR was performed with target DNA from : vesicular fluid of right upper back(major skin lesion) (lane 2), left upper back (lane 3), left temporal area(lane 4), right forearm(lane 5), blood (lane 6), negative control (lane 7), and positive control (lane 8), lane 1 contained 123 size marker.

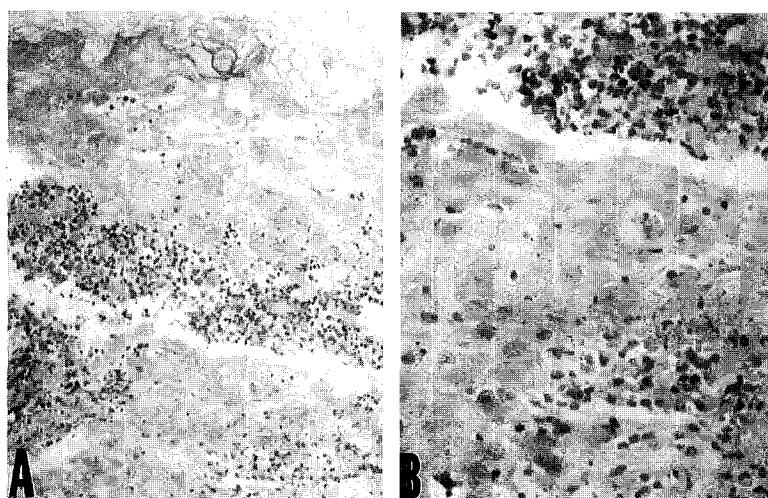


Fig 4. Histologically, epidermis shows necrosis and acantholysis of keratinocytes. dermis shows diffuse inflammatory cell infiltration and exocytosis of lymphocytes.(H & E stain, A : x 100, B : x 400)

었다. 흉부 및 복부 전산화 단층촬영에서는 특기사항 없었으나, 경부 전산화 단층촬영상, 악하부와 이하부에 다수의 림프절과 내측 경정맥의 변화를 관찰할 수 있었다(Fig 2).

병리조직학적 소견 : 우측 전완부에서 시행한 피부생검에서 H & E 염색상 표피의 각질층에서 aggregated viral inclusion이 관찰되었고 상부진피의 혈관주위로 림프구의 침윤이 관찰되었으며(Fig 3A, 3B), 경부 림프절에서 시행한 조직생검의 H & E 염색상 다수의 비정형적인 핵을 가진 단핵구(Hodgkin's cell)의 침윤을 관찰할 수 있고 소수의 Reed-Sternberg cell도 관찰되었다(Fig 4).

중합효소연쇄반응검사 : 환자의 혈액 및 각 병변 부위에서 수포의 기저부를 채취한 후 DNA를 분리하였고, VZV의 44 Kd protein antigen을 지령하는 유전자 절편에 특이하게 결합하는 22/24 mer의 sense/antisense primer (Sense primer : 5'-CGTCACATATTATGCAAACATG-3', Antisense primer : 5'-CGTTTTAAATATAACAAATCCCGC-3')를 PCR에 사용하였으며, DNA denaturation은 93°C에서 60초, primer annealing은 60°C에서 90초, DNA extension은 72°C에서 90초간 실시하였고 마지막 단계의 extension시간은 72°C에서 300초간 실시하였다(Fig 5).

치료 및 경과 : Acyclovir 500mg을 1일 3회 7일간 정맥투여 하면서 Acyclovir 400mg은 1일 3회 7일간

경구 투여하면서 acyclovir 국소 연고를 도포한 후 더 이상 피부병변은 확산되지 않았으며, 수포성 병변부는 가파를 형성하며 호전되는 양상 보였으며 시간이 경과함에 따라 색소 침착의 반흔을 남기고 포진후 신경통 등의 합병증 없이 회복되었다.

고 칠

수두-대상포진 바이러스(VZV)는 단순포진 바이러스(HSV) 1,2형과 함께 herpes 바이러스의 아족(sub-family)으로 분류되며, 호흡기를 통해 체내에 침범하여 신경조직 내에서 비교적 짧은 복제기(Replication cycle)를 거친 후 잠복감염 상태로 존재하는 등 바이러스 입자(Virion)의 특성을 갖고 있다(Grose, 1991 ; Liesegang, 1992).

대상포진은 비교적 흔한 피부질환으로 매년 인구 1,000명당 1.3~5명의 발생빈도를 보인다고 하며 국내에서는 피부과 외래환자의 0.38%~0.97%를 차지하는 것으로 보고되어 있고(김영표 외, 1980 ; 김진우 외, 1980), disseminated herpes zoster는 2~5%의 대상포진 환자에 있어서 VZV가 혈류를 따라 다른 부위로 퍼져나감으로서 광범위한 피부 병변이 나타난다. 대상포진에 동반되는 질환에는 여러 질환이 있으며 감염성 질환 및 당뇨등이 혼한 동반질환으로 알려져 왔다(김영표 외, 1980 ; 김진우 외, 1980). 그러나, 이 외(1988)는 최근 항암 화학요법을 시행

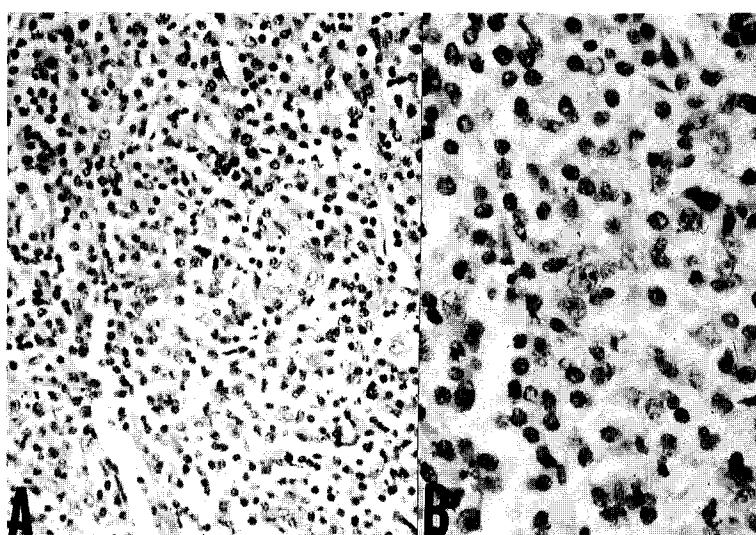


Fig 5. A biopsy specimen from cervical lymph node shows a dense, polymorphous infiltrate. The infiltrate contains many mononuclear cells with atypical nuclei and large nucleoli (Hodgkin's cell). A few multinucleated Reed-Sternberg cells are present. (H & E stain, A : x 200, B : x 400)

받는 환자들이 증가하면서 이러한 환자들에서의 대상포진이 증가하고 있으며, 악성종양이 성인에 있어서 가장 흔한 동반질환의 하나일 것으로 주장하였다. 1924년 Pancoast와 Pendregass에 의하면 Hodgkin 병에서 높은 발병율을 보이는 것이 관찰된 이래로 각종 악성종양 특히 악성림프종 및 백혈병 환자에서 높은 발병율을 보이는 것으로 알려져 있다(Shanbrom et al, 1960 ; Wright & Winer, 1961 ; Sokal & Firat, 1965 ; Oxman, 1987).

Feldman 외(1973)는 소아 악성종양 환자들을 대상으로 11년간 추적관찰한 결과 대상포진의 발생빈도가 Hodgkin 병에서 21.6%로 가장 높고, 급성 림프성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, ALL)이 10.0%, 충실성 종양(solid tumor) 4.9%, 급성 골수성 백혈병(acute myelocytic leukemia, AML) 0.7%의 순이었으며 평균 8.9%였다고 한다.

대상포진이 악성종양 환자에서 높은 발병율을 보이는 것은 종양 자체 혹은 종양치료에 사용된 각종 면역억제제에 의한 세포면역의 저하와 주로 관련이 있는 것으로 추측된다(Sokal & Firat, 1965 ; Rikkind, 1966 ; Schimpff et al, 1972 ; Goffinet et al, 1972 ; Mazur & Dolin, 1978 ; Oxman, 1987). 세포면역의 저하의 정도가 대상포진의 확산과 관계있으며(John et al, 1977), 림프구, 특히 T림프구의 기능적, 양적 저하가 활성형 수두 대상포진 바이러스의 확산과 관련이 있을 것이라는 보고(Patel et al, 1979)가 있으며 악성종양 중 특히 Hodgkin씨 림프종과 림프구성 백혈병에서 대상포진의 발생빈도가 높은 것도 부분적으로 이를 뒷받침하는 소견이라 하겠다(Shanbrom et al, 1960). 대상포진이 정상 면역기능을 가진 사람에서 발생할 경우에는 경한 경과를 보이고 후유증을 거의 남기지 않는데 비하여, 백혈병, 임파종 등의 악성 질환이나, 장기 이식 후 인위적으로 유도된 면역억제 상태 또는 후천성 면역 결핍증후군(AIDS) 등을 가진 환자에서 전신성의 대상포진이 더욱 호발하고 중상이 심하며 후유증도 많이 남길 수 있다(Shanbrom et al, 1960 ; Karlin, 1993). 본 증례의 경우도 Hodgkin 림프종 환자에서 발생하였으며 Multi-test CMI검사상 Hyponergy 소견을 보였으며 병변의 분포가 측두부, 등 및 전완부에서 관찰되었다. 한편 종양치료를 위한 방사선 조사 등도 수두대상포진 바이러스의 재활성화 및 확산의 소인으로 주장된 바 있는데(Rikkind, 1966 ; Goffinet et al, 1972) 본 증례의 경우에서도 방사선치료중에 대상포진이 발생하여 방사선조사가 VZV의 재활성화 및 확산에 영향을 미칠 것으로 사료

되나, Hodgkin's disease와 방사선조사가 disseminated herpes zoster 발생에 단독 혹은 복합적인 영향을 미쳤는지는 확실히 알수가 없었다.

대상포진의 발생 빈도에 있어서 좌, 우측간에 유의한 차이는 없으며(양홍윤과 김재홍, 1990), 신경피절 분포로는 흉추 신경피절에서 50% 전후로 가장 호발하고, 이외 경추, 삼차, 요추, 천추 신경 피절의 순으로 나타났으며, 단일 신경으로는 삼차신경이 18-20%로 가장 흔히 침범되며(양홍윤과 김재홍, 1990), 주관절 또는 슬관절 이하에서의 발생은 드물다(Arnold et al, 1990). 동시에 둘 이상의 멀리 떨어진 독립된 신경 피절을 침범하는 경우는 매우 드물다. 그 빈도에 대해서 Burgoon(1957)은 2.5%, 김(1980)은 4.1%로 보고하였으며, 이 중 경추와 흉추의 신경 피절을 함께 침범한 경우가 가장 많아 김(1980)은 1.5%로 보고하였다. 저자들의 경우에서도 경추와 흉추를 함께 침범하였다.

대상포진은 임상증상, Tzanck 검사, 피부생검, 조직배양 및 immunotyping, 혈청학적 검사(ELISA, 중화시험, 보체결합반응, 형광항체검사) 및 전자현미경 검사등으로 진단할 수 있다. 그리고, 최근에 반복적인 DNA 합성을 통하여 검사를내의 극소량의 DNA를 단시간만에 대량의 DNA로 증폭시킬 수 있는 Polymerase Chain Reaction(PCR)법의 개발로 인해 VZV 진단에 큰 도움을 줄 가능성을 제시하게 되었다(서민호 외, 1991). 본 증례에서는 각 병변부의 수포에서 DNA를 분리하였고, VZV의 44kd protein antigen을 지령하는 유전자 절편에 특이하게 결합하는 22/24 mer의 sense/antisense primer를 PCR에 사용하였으며, 결과로 환자의 주 병변부뿐만 아니라 원위부 병변부위에서 220bp의 VZV 특이 DNA 분획이 검출되어 PCR법이 VZV DNA검색에 매우 예민하고 유용한 검사법으로 사용될 수 있을 것으로 사료되었다.

본 증례에서는 우측 흉부와 겨드랑이, 우측 어깨, 좌측 측두부, 우측 전완부에 통증을 동반한 수포성 병변이 발생하였고 Tzanck 도말 검사, 병리조직학적 및 중합효소연쇄반응검사소견상 포진 감염에 해당한 소견을 보여 호지킨씨 림프종환자에서 발생한 Disseminated Herpes Zoster로 진단하였다. 치료는 acyclovir 500mg을 1일 3회 7일간 정맥투여하고 acyclovir 400mg은 1일 3회 7일간 경구 투여하면서 acyclovir 국소 연고를 도포한후 더 이상 피부병변의 확산 혹은 확대되는 소견은 없었으며 심한 피저 및 출혈성 병변은 나타나지 않았고, 수포성 병변부는

가피를 형성하며 호전되는 양상 보였으며 시간이 경과함에 따라 색소 침착의 반흔을 남기고 포진후 신경통 등의 합병증없이 회복되었고, 현재까지 재발을 보이지 않고 있다.

악성종양 환자에서 대상포진의 발생빈도가 높은 것은 여러가지 요인이 복합적으로 작용한 결과일 가능성이 있으며 앞으로 광범위한 임상적 관찰을 통하여 그 이유를 분석한다면 수두대상포진 바이러스의 재활성화 기전을 이해하는데 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 호지킨씨 럼프종 환자에서 발생한 미만성 대상포진 1례를 경험하고, 임상적으로 매우 드문 경우로 사료되며, 이러한 비전형적인 대상포진 환자의 신속한 진단에 있어서 PCR이 유용하리라 사료되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

김영표 : Herpes zoster를 동반한 acute myelogenous leukemia 1예 보고. 제 16 차 대한 피부과학회 추계 학술대회 초록집 1964 ; 7.

김영표, 서재일, 강종봉 : 최근 10년 동안의 대상포진 환자에 대한 임상적 연구. 대피지 1980 ; 18 : 65-79.

김진우, 김시용, 이강우, 등 : 대상포진 및 수두의 임상적 연구. 대피지 1982 ; 20 : 69-76.

노병인 : 대상포진에 관한 임상적 고찰 ; Prednisolone -Procaine 주사요법을 중심으로. 카톨릭대학 의학부 논문집 1972 ; 22 : 411-416.

박승기, 조종구, 우태하 : 임파육종에 병발한 대상포진 1예. 대피지 1970 ; 8 : 89-91.

서민호, 백원기, 이규석 : 임상 검체에서 PCR을 이용한 수두-대상포진바이러스 DNA의 검색. 대한미생물학회지 1991 ; 26(5) : 479-486.

양홍윤, 김재홍 : 대상포진에 대한 임상적 관찰(1980-1988). 대한의학협회지 1990 ; 33 : 43-50.

이주홍, 조광현, 은희철 : 악성종양 환자에서 발생한 대상포진. 대피지 1988 ; 26(5) : 671-679.

조광현, 김원석, 김노경 : 악성임파종에 합병한 대상포진 및 신경성방광, 후천성 이린성의 1예, 대피지 1979 ; 17 : 259-263.

Arnold HL, Odom RB, James WD : *Andrews' diseases*

of the skin

8th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1990, pp446-451.

Burgoon CF, Burgoon JS, Baldridge GD : The natural history of herpes zoster. JAMA 1957 ; 265-269.

Feldman S, Hugher WT, Kim HY : Herpes zoster in children with cancer. Am J Dis Child 1973 ; 126 : 178-184.

Goffinet DR, Glasestein EJ, Merigan TC : Herpes zoster -varicella infections and lymphoma. Ann Int Med 1972 ; 76 : 235-240.

Grose C : Glycoproteins of varicella-zoster virus and their herpes simplex virus homologs. Rev Infec Dis 1991 ; Suppl.11 : 960-963.

John C. Ruckdeschel, Stephen C. Schimpff, A. Mardiney, et al : Herpes Zoster and impaired cell-associated immunity to the varicella-zoster virus in patients with Hodgkin's disease. Am J Med 1977 ; 62 : 77-85.

Karlin JD : Herpes zoster ophthalmicus : the virus strikes back. Ann Ophthalmol 1993 ; 25(6) : 208-215.

Liesegang TJ : Biology and Molecular aspects of herpes simplex and varicella-zoster virus infection. Ophthalmology 1992 ; 99(5) : 781-799.

Mazur MH, Dolin R : Herpes zoster at the NIH ; a 20year experience. Am J Med 1978 ; 65 : 738-744.

Oxman MN : Varicella and herpes zoster. In Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al(eds), 1987, pp2314-2340.

Patel PA, Yoonessi S, O'Malley J, et al : Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus infection in subjects with lymphoma or leukemia. J Pediatr 1979 ; 94 : 223-230.

Rifkind D : The activation of varicella-zoster virus infections by immunosuppressive therapy. J Lab Clin Med 1966 ; 68 : 463-474.

Schimpff S, Serpick A, Stoler B, et al : Varicella-zoster infection in patient with cancer. Ann Int Med 1972 ; 76 : 241-254.

Shanbrom E, Miller SH, Haar H : Herpes zoster in hematologic neoplasias ; Some unusual manifestations. Ann Intern Med 1960 ; 53 : 523-533.

Sokal JE, Firat D : Varicella-zoster infection in Hodgkin's disease. Am J Med 1965 ; 39 : 452-459.