

Recurrent Respiratory Papillomatosis

Sang Joon Lee

Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

재발성 호흡기 유두종증

이 상 준

단국대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received March 16, 2015

Accepted June 1, 2015

Address for correspondence

Sang Joon Lee, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology-
Head & Neck Surgery,
Dankook University
College of Medicine,
201 Manghyang-ro, Dongnam-gu,
Cheonan 31116, Korea
Tel +82-41-550-3975
Fax +82-41-556-1090
E-mail lsj72@dankook.ac.kr

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is benign neoplasm caused by human papilloma-virus. Although RRP arises in anywhere along the airway, the most common site is larynx. RRP has bimodal onset during either childhood or adulthood. Childhood-onset RRP is pre-sented with more aggressive disease, which is associated with higher recurrence rate and spread to distal airway. At present, there is no single modality to eradicate RRP. The current standard treatment is repeated surgical removal of papilloma and preservation of normal structures as far as possible. When repeated surgery is needed more than 4 times per year or disease involves the distal airway, nonsurgical adjuvant therapies should be considered. Several adjuvant thera-pies have been tried and some showed effectiveness for advanced RRP. Because of its severe impact on children's health, latest knowledge of RRP is essential to otolaryngologists. In this review, clinical features and surgical or nonsurgical treatment options will be discussed.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(12):822-30

Key Words Adjuvant therapy · Human papillomavirus · Laser · Recurrent respiratory papillomatosis.

서 론

재발성 호흡기 유두종증(recurrent respiratory papilloma-tosis, RRP)은 소아에서 후두에 발생하는 가장 흔한 양성종 양으로, 자주 재발하는 특성이 있으며 후두뿐만 아니라 비강 부터 기관지까지 호흡기도(respiratory airway) 내의 어디에도 퍼질 수 있기 때문에 치료가 매우 어려운 질환이다. 임상적으 로 소아형(childhood-onset, juvenile-onset)과 성인형(adult-onset)으로 구분되는데, 소아형이 성인형에 비해 여러 해부학 적 부위를 침범하고 병이 진행되는 경우가 많으며 재발로 인 한 수술 횟수가 많은 경향을 보인다.¹⁾ 본 종설에서는 재발성 호흡기 유두종증의 임상양상을 알아보고, 수술 및 비수술적 보조요법에 대하여 기술하고자 한다.

인유두종바이러스

인유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)는 de-oxyribonucleic acid(DNA) 바이러스로 피부나 점막의 각질 세포(keratinocyte)에 선택적으로 감염이 되며 170여 종 이상 이 발견되었다. 기도에서 발견되는 가장 흔한 형(type)은 HPV 6과 HPV 11로 거의 대부분을 차지한다. 일반적으로 HPV 11 이 더 예후가 안 좋아 반복적인 수술이 필요한 경우가 많고, 기 관이나 폐의 침범의 빈도가 높으며 기관절개술이 시행되는 경 우가 더 많다.²⁾ HPV 6과 11이 동시 감염되는 경우도 발견이 된 다. HPV 6, 11은 비교적 악성위험도가 낮으며 이에 비해 HPV 16, 18은 악성 가능성이 높은 것으로 알려져 있다.

HPV는 기저세포층(basal layer)의 줄기세포(stem cell)에 감염이 된 후 잠복상태로 존재하거나 활성화된다. HPV가 어 떻게 세포의 증식을 일으키는지 확실하지는 않지만, 바이러

스의 early gene(E6, E7)에 의해 세포 내 종양억제단백질인 p53과 Rb를 억제하여 세포의 과증식을 유발한다.³⁾ 또한 정상점막에서는 기저세포(basal cell)가 상층으로 이동하면서 세포분화 및 상피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)의 소실이 일어난다. 하지만 HPV에 감염된 세포에는 상피성장인자수용체가 과발현되어 있어 HPV가 상피성장인자수용체의 활성화 및 분해의 억제에 관여하는 것으로 보인다.⁴⁾

조직학적으로 중심의 섬유혈관중심(fibrovascular core)과 주변의 중층편평상피로 둘러싸인 수지상 돌출(finger-like projection)을 보인다. 상피층은 증식(hyperplasia), 이형성증(dysplasia)을 보이며, 상피층 전체가 비정형(atypia)의 기저양 세포(basaloid cells)에 의해 대체되기 시작한다. 큰핵, 과염색성, 핵주변륜(perinuclear halo)을 보이는 원반세포(koilocytes)가 대부분의 환자에서 관찰된다(Fig. 1).⁵⁾ 재발성 호흡기 유두종 환자에서 정상으로 보이는 기관점막에서도 80% 이상

HPV가 검출되는데, 재감염원으로 작용할 수 있다.⁶⁾

소아에서 HPV의 감염경로는 출산 시 HPV에 감염된 산도(birth canal)를 통한 수직감염이 주된 방식으로 생각되고 있다. 소아형 재발성 호흡기 유두종증 환자의 50%에서 산모가 출산 당시 HPV 6, 11이 원인인 침형콘딜로마(condyloma acuminatum)를 가지고 있다는 보고가 있으며, 자연분만이 제왕절개보다, 첫째 아이에서, 그리고 HPV가 더 최근에 감염된 젊은 산모의 출산에서 높은 빈도를 보인다.⁷⁾ 산모의 HPV 감염과 재발성 호흡기 유두종증과 관련성에도 불구하고 실제 소아형 재발성 호흡기 유두종증의 발생빈도는 매우 낮은데, 재발성 호흡기 유두종증의 발생에는 면역체계 등 기타 다른 요인이 관여할 것으로 생각된다. Snowden 등⁸⁾은 소아형 재발성 호흡기 유두종증 환자에서 정상인 소아에 비해 세포매개면역반응의 활성화에 필수적인 인터루킨-2(interleukin-2) 및 인터루킨-2 수용체가 현저히 감소되어 있다고 보고하였다.

역학 및 임상 양상

미국에서 재발성 호흡기 유두종증의 발생률(incidence)은 1995년 보고에 의하면 14세 이하 소아에서 10만 명당 4.3명, 성인에서 1.8명이었으며, 보험기록을 바탕으로 한 최근의 연구에서는 17세 이하의 소아에서 공공보험의 경우 10만 명당 발생률 및 유병률(prevalence)이 각각 1.03명, 2.93명이었으며 사보험의 경우 각각 0.51명, 1.45명이었으며 사회경제적 지위가 낮을수록 높았다.⁹⁾ 캐나다의 경우 14세 이하의 소아에서 발생률은 10만 명당 0.24명, 유병률은 1.11명이었으며, 노르웨이에서는 18세를 기준으로 소아형과 성인형으로 나누었을 때 10만 명당 소아형에서는 0.17명, 성인형에서는 0.55명의 발생률을 나타냈으며 남성에서 여성보다 유의하게 발생률이 높았다.^{10,11)}

재발성 호흡기 유두종증이 가장 호발하는 부위는 성대로, 애성(hoarseness), 작은 울음소리 등 음성 변화가 가장 흔하며, 진행하면 천명(stridor)이 발생할 수도 있다. 재발성 호흡기 유두종증의 경과를 예측하기 어려운데, 저절로 사라지거나 느린 경과를 보이기도 하지만 급격하게 심해지는 경우도 있다. 기관절개술이 시행된 경우는 주로 나이가 어리거나 유두종이 넓은 범위에 퍼지거나 기관이나 기관지 같은 하기도에 침범된 경우이다. 그러나 기관절개술은 재발성 호흡기 유두종증을 악화시킬 수 있으므로 가급적 피해야 하며, 발관을 최대한 빠른 시일 내에 시행하는 것이 좋다. 삼관 또한 기계적 파종(mechanical dissemination)에 의해 하기도로 진행을 유발할 수 있어 삼가야 한다. Schraff 등¹²⁾에 따르면 후두 이외의 부위로의 확산은 소아의 약 30%, 성인의 약 16%에서 발생한다고 보고되었다. 폐에 침범한 경우 다발성 결절로 나타나

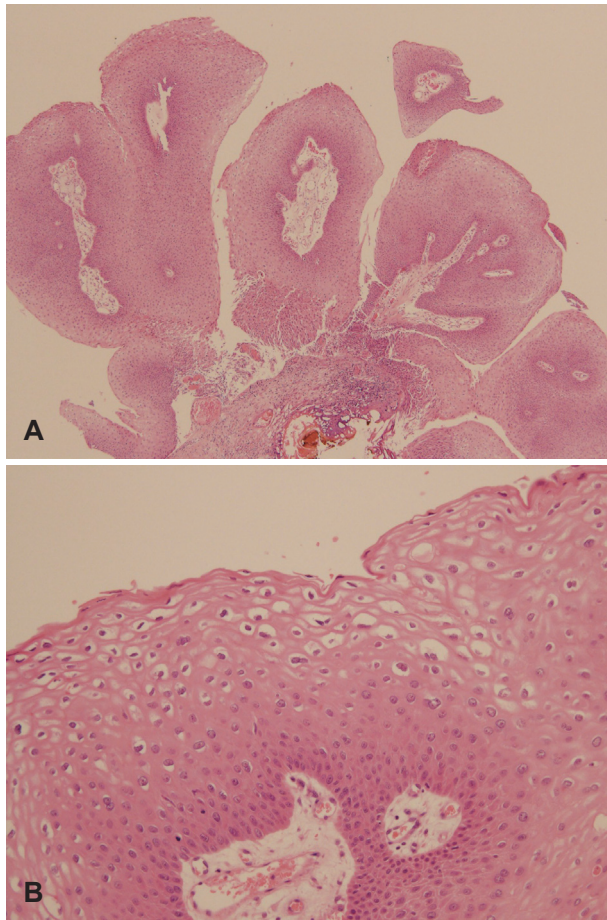


Fig. 1. Pathologic findings of RRP. Finger-like projections with fibrovascular core (H&E, $\times 40$) (A). Many koilocytes, which have hyperchromasia, perinuclear halo and 1 or 2 nuclei, are observed in the surface epithelium (H&E, $\times 200$) (B). RRP: recurrent respiratory papillomatosis.

며 여러 부위에 진행된 상태이기 때문에 효과적인 치료가 어렵다. 악성변화도 드물게 발생하는데 Dedo와 Yu¹³⁾는 장기 추적관찰에서 1.6%의 악성변화를 보고하였다.

수술적 치료

재발성 호흡기 유두종증에 대한 수술적 치료의 목적은 정상 해부학적 구조를 보존하면서 병변을 제거하는 것이다. 재발성 호흡기 유두종증은 근치시키는 것이 어렵고 재발을 자주하는 특성이 있으므로, 가능한 적은 횃수의 수술로 육안적으로 보이는 유두종만을 제거하여, 안전한 기도를 유지하면서 유두종의 성장을 통제하는 것이 표준적인 치료원칙이다. 유두종이 전연합부나 후연합부에 위치할 때는 후두격막이나 협착이 유발되지 않도록 가급적 정상조직에 손상을 주지 않아야 한다.

CO₂ 레이저를 이용하여 수술현미경 하에서 유두종을 제거하는 방법이 대표적인 수술적 치료방법이다. CO₂ 레이저는 10600 nm의 파장을 가진 적외선으로 열에너지를 가진다. 초점의 직경은 미세조정기(micromanipulator)를 사용하면 200~250 μ m까지 줄일 수 있어 미세수술이 용이하다. CO₂ 레이저는 사용 목적에 따라 초점거리를 임의로 움직여서 사용하며, 초점면에서는 절개가 가능하며 초점을 흐리게 하면 단위면적당 에너지가 감소하여 응고가 가능하다. 일반적으로 2 watts 정도의 세기를 사용하며, 연속방식(continuous mode)보다는 슈퍼펄스(superpulse)나 울트라펄스(ultrapulse) 방식이 탄화가 적게 발생한다. 조직을 절개할 때에는 후두점자(laryngeal forcep)나 흡인관(suction)을 이용하여 조직을 당겨 주어야 열손상을 줄이면서 깨끗하게 절개할 수 있다.

CO₂ 레이저의 장점은 절제 부위에 직접 기구를 접촉시키지 않고 수술 시야를 방해하지 않게 수술이 가능하며, 작은 혈관에 대하여 지혈효과가 있다. 유두종 병변을 기하 소멸시킬 때 열응고로 인한 성대 인대 및 근육의 손상을 피해야 하며 후두에 광범위하게 침범된 경우에는 성문상부부터 성문부, 성문하부 쪽으로 기화시키는 것이 좋다. 무삽관 마취는 삽관 튜브가 가려서 수술 시야 확보가 어려운 경우에 산소포화도(O₂ saturation)가 100%인 상태에서 삽관 튜브를 빼고 수술을 진행하다가 산소포화도가 떨어지기 시작하면 곧바로 삽관 튜브를 후두경을 통하여 집어넣어 마취를 유지하는 방법으로 대개 2~3분 정도 가능하고 술자와 마취의사의 긴밀한 협조가 필요하다. 후두의 뒤쪽에 유두종 병변이 있는 경우 삽관 튜브 뒤로 후두경을 삽입하여 수술 시야를 확보할 수 있다. 또한 현수후두경에 부착하는 고압 제트 환기장치(jet ventilator)를 이용하면 삽관 튜브에 가려지는 후성문부위나 성문

하부의 병변을 더욱 안전하고 정확하게 수술할 수 있다. 하지만 기흉의 위험성이 있으므로 고압 제트 환기장치의 삽입관 끝은 성대 아래쪽으로 깊게 넣지 않도록 주의해야 한다.

CO₂ 레이저의 단점은 화상 및 발화 가능성이다. 환자의 눈을 보호하기 위하여 적절한 안경이나 보호구를 착용시키고 피부의 화상을 보호하기 위하여 거즈나 방포를 물에 적시어서 수술 시야 이외의 부분을 덮어주어야 한다. 또한 삽관 튜브의 기낭(cuff)에 색깔이 있는 식염수를 채워 기낭의 손상을 조기에 발견할 수 있고, 수술 중에는 식염수를 적신 솜으로 기낭을 보호하여야 한다. 마취가스는 산소분압을 40% 이하로 유지하고 가능하면 질소가스 같은 발화작용이 있는 가스는 피하여야 한다. 다른 위험성은 레이저 소작 시 발생하는 연기(plume)에 감염의 잠재적 위험이 되는 바이러스 DNA가 발견되기 때문에 연기를 신속히 제거하는 배기장치를 잘 갖추어야 한다.¹⁴⁾

CO₂ 레이저를 진성대(true vocal folds)에 사용하는 경우 주변 조직에 열손상을 동반하여 반흔을 남길 위험성이 있다. 성인형 재발성 호흡기 유두종증의 경우에는 반흔을 최소화하기 위하여 생리식염수/에피네프린 1:10000 용액을 피하에 주사한 후 미세피판(microflap)을 만들어 제거하는 방법도 있다. 피하 주사를 통해 상피의 긴장도를 높여 절제를 용이하게 하고, 표층 고유판(superficial lamina propria)과 상피 사이를 분리함으로써 표층 고유판을 최대한 보존하면서 상피의 유두종 병변을 절제할 수 있고, 미세혈관을 수축시켜 지혈이 되는 장점이 있다. 또한 가성대(vestibular fold)에 가려 노출이 잘 되지 않는 후두실(laryngeal ventricle) 부위의 유두종 제거를 용이하게 할 수 있다. 전연합부의 병변은 후두격막의 발생을 예방하기 위하여 2~3 차례로 나누어 미세피판 절제를 시행하게 된다.

재발성 호흡기 유두종증의 치료에는 CO₂ 레이저가 가장 흔히 사용되지만, 532 nm 파장의 potassium-titanyl-phosphate (KTP) 레이저나 585 nm 파장의 펄스형 색소레이저(pulsed dye laser)도 이용된다. KTP 레이저나 펄스형 색소레이저는 혈액소(hemoglobin)에 흡수가 잘 되기 때문에 혈관 응고 능력이 좋으며, 얇은 광섬유를 통해 전달이 되므로 성인형 재발성 호흡기 유두종증에서 전신마취 없이 외래 시술이 가능하다.¹⁵⁾ KTP 레이저나 펄스형 색소레이저는 유두종을 절제하기보다는 유두종에 전체적으로 조사를 함으로써 혈관조직이 풍부한 유두종의 괴사를 유발하는 반면, 주변 정상 성대에는 비교적 손상을 덜 주게 된다.

RRP를 빠르게 제거하기 위하여 microdebrider의 사용이 점차 늘고 있다. 3.5 mm의 각이 있는 날(Xomed Skimmer angled-tip blade)이 사용되며 Pasquale 등¹⁶⁾은 전향적 연구에

서 microdebrider가 CO₂ 레이저에 비해 수술시간이 적게 걸리며, 술 후 음성의 질이 좋고, 비용이 적게 든다고 보고하였다. 하지만 환자가 시술방법을 알고 있어 맹검연구(blind study)가 아니라는 제한점이 있다. El-Bitar와 Zalzal¹⁷⁾도 후향적 연구에서 수술 준비시간 및 실제 수술시간 모두 microdebrider가 CO₂ 레이저에 비해 유의하게 짧다고 보고하였다.

보조요법

수술적 제거가 주된 치료 방법이지만, 재발성 호흡기 유두종증이 재발이 흔하며, 기관이나 기관지 등 수술적으로 제거가 어려운 위치에 발생하는 경우에는 보조적 치료를 하게 된다. 보조적 치료를 시행하는 기준은 1년에 4회 이상 수술이 필요하거나, 기도 폐쇄를 유발할 정도로 빠르게 자라거나, 병변이 기도 하부로 여러 군데에 퍼져있는 경우이다.¹⁾

Cidofovir

Cidofovir(Vistide[®]; Gilead Sciences, Foster City, CA, USA)는 거대세포바이러스(cytomegalovirus)감염에 의한 AIDS 환자의 망막염에 사용되는 약물로 1995년 처음으로 재발성 호흡기 유두종증에 대한 보조요법으로 사용되었다.¹⁸⁾ Cidofovir는 바이러스의 DNA 내에 합입되어 DNA의 전사를 억제함으로써 항바이러스 효과를 나타낸다. Cidofovir는 원래 정맥주사용으로 허가된 약물로 신독성 및 호중구감소증의 부작용이 있을 수 있으며 동물실험에서는 발암성 및 기형발생 작용이 있지만 재발성 호흡기 유두종증 환자에서 cidofovir 사용이 유의하게 악성변화를 증가시키지는 않는다.¹⁹⁾

Cidofovir의 병변 내 주입은 현재 재발성 호흡기 유두종증의 보조요법 중 가장 많이 사용되는 방법으로 Chadha와 James²⁰⁾는 17건의 문헌고찰에서 57%의 완전관해, 35%의 부분적 호전으로 90% 이상에서 효과를 보였다고 보고하였다. 하지만 용량이나 횟수 등이 문헌마다 다르고 무작위대조시험(randomized controlled trial)이 아니라는 제한점이 있다. Cidofovir의 효과에 대한 무작위 이중맹검 위약 대조연구(randomized, double-blind, placebo-controlled study)로는 McMurray 등²¹⁾이 19명의 환자를 대상으로 10명의 치료군과 9명의 위약군으로 나누어 중증도점수, 음성장애지수(voice handicap index, VHI), 1년간 시술횟수 등을 비교하였다. 치료군에서 사용된 cidofovir의 농도는 연구 초기에는 18세 이하에서는 0.3 mg/mL, 18세 이상에서는 0.75 mg/mL가 투여되었으며 이후에는 소아 성인 모두에서 5.0 mg/mL가 투여되었다. 시술횟수는 치료군이 2.9, 위약군이 3으로 차이가 없었으며, 중증도점수 및 음성장애지수는 치료군과 대조군 모두 초기값에 비

해 유의한 호전이 있었고, 치료군이 대조군에 비해 더 호전되는 양상이었지만 두 군 사이에 유의한 통계적 차이가 없어 cidofovir가 재발성 호흡기 유두종증의 치료에 효과가 있다는 증거를 발견하지 못하였다고 보고하였다.

Cidofovir 병변 내 주입(intralesional injection)은 혈중 농도를 크게 상승시키지 않으면서 국소적으로 고농도를 투여할 수 있는 장점이 있다. 하지만 이러한 용법 외 사용(off-label use)의 경우에도 전신적인 합병증의 가능성에 대하여 고려해야 한다. 2011년 1월 31일 제조사에서 cidofovir의 용법 외 사용에 관한 심각한 합병증에 대한 경고가 있었으며, 내용은 2009년 4월 23일부터 2010년 4월 22일까지 총 46건의 부작용 중 87%가 안구 내 점적 등 용법 외 사용에 의한 것이며 신독성, 안독성, 호중구 감소증 등이 발생할 수 있다고 하였다.²²⁾ Cidofovir의 병변 내 주입에 관한 대체적인 의견을 요약하면, 첫째, 모든 재발성 호흡기 유두종증 환자에서 처음부터 적용할 필요는 없으며, 1년에 6회 이상 수술이 필요하거나, 수술 간격이 점점 좁아지거나, 소아에서 유두종이 넓게 퍼져 있거나 거대한 경우에 사용하는 것이 일반적이다. 그리고 1년에 4회 이상 수술이 필요하거나 전교련이나 후교련에 위치한 경우, 수술적 치료가 실패한 경우, 3세 이전에 발생한 경우 등에도 사용을 고려할 수 있다. 둘째, 병변 내 주입 농도는 2.5~7.5 mg/mL가 권장되며, 주입량은 성인이나 청소년의 경우 4 mL 미만, 소아의 경우 2 mL 이하가 적당하며 3 mg/kg을 초과해서는 안된다. 2~6주 간격으로 주기적으로 투여하는 것이 선호된다. 셋째, 완치가 된 경우 cidofovir를 중단해야 하지만 재발 여부를 확인하기 위해 한번 더 시행하는 것이 보통이다. 넷째, 악성변이의 가능성이 있기 때문에 조직검사를 시행하는 것이 좋으며 3 mg/kg을 초과하지 않는 한 신기능 및 호중구에 관한 정기적인 혈액검사는 할 필요가 없다.²³⁾

국내에서는 한국희귀약품센터에 신청하여 구입할 수 있으며, 농도가 75 mg/mL로 저자의 경우 생리식염수로 10배 희석해서 7.5 mg/mL로 사용하며, 매 1개월마다 추적관찰을 하여 필요 시 추가로 병변 내 주입을 시행한다(Fig. 2). 재발성 호흡기 유두종증 환자에서 cidofovir 정맥주입은 3예에서 보고가 있는데 2예는 인터페론 알파(interferon- α , IFN- α)와, 1예는 indole-3-carbinol(I3C)과 병용치료를 시행한 예였다.²⁴⁾ 정맥주입 용량은 5 mg/kg이었으며, 신독성을 예방하기 위하여 충분한 수액공급 및 probenecid의 경구투여가 선행되었다.

I3C

I3C는 양배추, 브로콜리, 케일 같은 십자화과 채소(cruciferous vegetables)에 많이 들어 있는 물질로 에스트로젠 대사에 관여하여 유방암 등에서 항암예방효과를 하는 것으로

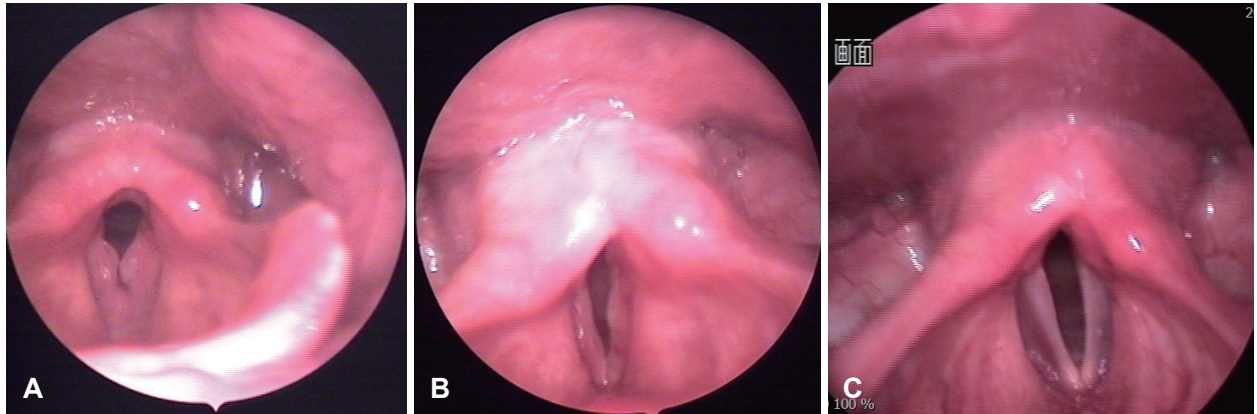


Fig. 2. CO₂ laser excision and intralesional injection of cidofovir for RRP. Bilateral vocal fold involvement of RRP. CO₂ laser excision and intralesional injection of cidofovir was performed (A). Improved but residual lesion was found. Second cidofovir injection was applied to vocal folds (B). RRP was completely resolved (C). RRP: recurrent respiratory papillomatosis.

알려져 있다. I3C는 에스트로겐 대사과정에 DNA 합성을 촉진하고 상피세포의 증식을 유도하는 16 α -hydroxyestrone의 생성을 감소시키고, 증식억제효과가 있는 2-hydroxyestrone의 생성을 증가시킨다. 또한 후두조직에는 에스트로겐 결합 부위가 존재하는데, 유두종 조직은 정상 조직에 비해 에스트로겐 결합 능력이 훨씬 증가되어 있다.²⁵⁾

동물실험에서 HPV 11에 감염된 후두조직을 쥐에 이식하였을 때 대조군에서는 100% 종양이 생성되었지만 I3C를 투여한 경우 25%만이 종양이 발생하여 75%의 예방효과가 있었다.²⁶⁾ Rosen과 Bryson²⁷⁾은 I3C의 효과에 대하여 보고하였는데, 장기추적관찰이 가능했던 33명 중 11명은 완전치유가 되었는데, 평균연령은 48세였으며 평균 50개월 동안 200 mg의 I3C를 하루 두 번 복용하였다. 10명은 부분호전을 보였으며, 평균연령은 38세였고 평균 39개월 동안 복용하였고, 복용 전에는 수술간격이 평균 3개월이었지만 복용 후에는 수술 간격이 평균 12.5개월로 증가하였다. 12명은 효과가 없었으며, 평균연령은 29세였고 평균 21개월 복용하였다. I3C는 예방에 효과적인 물질로 유두종 조직을 완전히 제거하고 사용하는 것이 효과적일 것으로 사료된다.

인터페론

인터페론(interferon)은 재발성 호흡기 유두종증의 보조적 치료요법으로 1980년대 초반부터 사용되기 시작되었으며 가장 많이 사용되는 형은 인터페론 알파(IFN- α)이다. 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만 protein kinase와 endonuclease의 생성을 증가시켜 바이러스 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다.²⁸⁾

IFN- α 치료의 효과에 관해서는 이견이 있다. Healy 등²⁹⁾에 의하면 수술 단독치료와 수술과 IFN- α 의 병합치료를 비교하였을 때 초기에는 병변의 진행을 억제하는 효과를 보이

지만 2년 이상 효과가 지속되지 못하여 IFN- α 보조요법이 수술 단독치료에 비해 이득이 없었다. 하지만 Leventhal 등³⁰⁾에 의하면 75%의 환자에서 효과가 있으며, 1/3의 환자에서는 완전관해를 보였다. HPV 11보다는 HPV 6이 IFN- α 치료에 반응이 좋으며, 1년 이상 장기간 치료를 하는 것이 재발을 막는 데 더 효과적이다. 따라서 IFN- α 를 첫 6개월 정도 사용하고, 효과가 없는 경우에는 IFN- α 치료를 중단하는 것이 보통이다.

IFN- α 의 부작용으로는 급성기에는 열, 오한, 두통 같은 독감 유사증상을 보일 수 있으며, 간기능저하, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 열성경련, 성장지연, 발진, 탈모 등이 나타날 수 있다. IFN- α 의 적정 투여용량 및 투여 기간은 보고자마다 다르지만, 소아에서는 일반적으로 5×10^6 units/m²를 첫 28일간 매일 피하주사하고, 이후 5개월간 동량으로 주 3회 시행하며, 6개월 후에 효과가 좋고 부작용이 심하지 않으면 주 3회 3×10^6 units/m²로 감량하며 이후 서서히 용량을 줄여서 끊는다.¹⁾ 국내에서는 재발성 호흡기 유두종증 환자 5명에서 수술 후 보조요법으로 IFN- α 를 투여하여 2명의 완전관해와 3명의 부분관해가 있었다는 보고를 하였고, 후두에서 기관, 기관지까지 다발성으로 퍼진 재발성 호흡기 유두종증 환자에서 수술 후 보조요법으로 IFN- α 를 1년간 투여하여 치료한 증례 보고가 있다.^{31,32)} IFN- α 는 장기간 사용을 어렵게 하는 전신적인 부작용 및 cidofovir의 등장으로 인하여 현재는 보조치료로 많이 사용되지 않고 있다.

Bevacizumab

면역형광염색 소견상 유두종 조직의 편평상피에는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)가 발현되며 내부의 혈관내피세포에는 혈관내피성장인자 수용체가 발현

된다.³³⁾ Bevacizumab(Avastin)은 혈관내피성장인자에 결합하여 혈관내피성장인자의 활성을 막는 단클론항체(monoclonal antibody)이다. Bevacizumab은 전이성 폐암, 결장직장암, 유방암, 신장암, 두경부암 등에서 정맥주사로 사용되어 왔으며, 저용량의 국소주사가 황반변성 같은 질환에 성공적으로 사용되었다. 또한 bevacizumab은 혈관계나 신장에 부작용을 일으킬 수 있으며, 고혈압, 출혈, 신장염, 천공 등이 발생할 수 있다. 하지만 저용량의 국소주사의 부작용은 0.21%로 매우 낮다.³⁴⁾

Zeitels 등³⁴⁾은 10명의 성인환자에서 혈관응고 능력이 좋은 532 nm의 KTP 레이저 수술과 함께 후두주사용 바늘을 이용하여 bevacizumab을 성대의 상피고유층에 주사하였다. 병용치료 결과 레이저단독치료에 비해 90% 이상의 재발률이 감소하였고, 10명 중 7명은 초기 완전관해가 왔으며 이 중 3명만이 재발하였다. 재발하거나 불완전관해가 온 환자들도 외래에서 8~12주 간격의 주기적인 bevacizumab 주사와 KTP 레이저 시술을 통해 전신마취 하에 수술이 필요하지 않았다고 보고하였다. Maturo와 Hartnick³⁵⁾은 3명의 소아에서 KTP 레이저와 bevacizumab을 병용치료하였으며, 2명에서는 음성 및 중증도 점수가 감소하였으며, 1명에서는 재발이 반복되어 cidofovir 주사가 시행되었다. Zeitels 등³⁶⁾은 외래에서 20명의 성인환자를 KTP 레이저와 bevacizumab을 이용하여 치료하였다. 3명의 환자에서는 완치소견을 보였고, 16명의 환자에서는 질병의 호전을 보였으며, 1명의 환자에서만 악화되었다. 또한 치료 전에 비해 치료 후 음성의 질도 유의하게 향상되었음을 보고하였다.

Acyclovir

Acyclovir는 바이러스의 thymidine kinase에 의해 활성화되며, DNA 중합효소(polymerase)를 억제하여 DNA의 합성을 방해한다. Acyclovir는 herpes simplex virus, varicella zoster virus, ebstein-barr virus, cytomegalovirus에 효과적이지만, HPV는 thymidine kinase가 없기 때문에 acyclovir가 직접 효과를 나타내지는 못한다. 하지만 임상적으로 심한 경과를 보이는 재발성 호흡기 유두종증 환자에서 바이러스의 중복감염이 흔하므로 acyclovir가 이러한 환자에서 도움이 될 수 있다. 수술적 치료 후 보조요법으로 acyclovir를 경구 투여하였을 때, 후두침범, 성문폐쇄의 정도 등 질병의 범위를 감소시키며, 재발률도 낮춘다는 보고가 있다.³⁷⁾ 하지만 대조연구가 없어 acyclovir의 효과에 대한 평가에는 제한점이 있다.

Ribavirin

Ribavirin은 소아의 respiratory syncytial virus 폐렴에 사

용되는 약물로, 피부의 사마귀에 효과가 있다는 보고가 있으며 후 RRP의 보조요법으로 시도되었다. McGlennen 등³⁸⁾은 4명의 환자에서 ribavirin 경구투여를 시행하였고 2명에서는 재발이 없었으며, 2명에서는 최소한의 재발을 보였으며, Balauff 등³⁹⁾은 수술 및 IFN- α 치료에도 진행하여 기관절개술이 필요했던 심한 재발성 호흡기 유두종증 환자에서 ribavirin 경구투여로 호전된 증례를 보고하였다. Ribavirin의 부작용으로는 용혈(hemolysis), 혈소판감소증(thrombocytopenia), 백혈구감소증(leukopenia) 등이 있다. Ribavirin 역시 소수의 증례만 보고되어 있어 효과에 대한 평가에는 제한점이 있다.

볼거리 백신

볼거리(mumps)는 대부분의 소아가 1세경에 백신을 접종받는다. HPV가 DNA 바이러스인 데 반하여 볼거리 바이러스는 paramyxovirus에 속하는 RNA 바이러스로 서로 공통점이 별로 없다. Pashley⁴⁰⁾는 재발성 호흡기 유두종증 환자에서 CO₂ 레이저수술과 함께 볼거리 백신을 병변 내 주사를 시행하였고, 예비연구에서 11명의 환자에서 9명이 1번에서 10번의 주사로 완화가 되었으며, 38명의 더 많은 환자를 대상으로 한 시험에서 29명이 호전되었음을 보고하였다. 볼거리 백신은 가격이 저렴하고 비교적 안전하며, 쉽게 이용 가능한 장점이 있다. 하지만 대조군이 없고 전향적인 무작위시험이 아니기 때문에 저자도 기술했듯이 우연에 의한 결과일 수도 있다는 제한점이 있다. 또한 작용 기전에 대한 이론적인 근거도 부족하다.

Cyclooxygenase-2 inhibitor

유두종세포에서 상피성장인자수용체(EGFR)가 과발현되어 있으며, 악성 종양 및 양성 유두종증에서 각각 다른 경로를 통해 cyclooxygenase-2(COX-2)의 발현을 증가시키는 것이 알려져 있다.⁴¹⁾ 이러한 이유로 COX-2 억제제인 celebrex가 재발성 호흡기 유두종증 환자에게 시도되었으며 2008년부터 연 3회 이상의 수술이 필요했거나 기관, 기관지, 폐까지 유두종이 진행된 환자를 대상으로 celebrex를 이용한 임상시험이 진행 중이다.

광역학치료

광역학치료(photodynamic therapy)는 광감작제(photosensitizer)를 투여하고 빛을 조사하면 광감작제가 활성화되어 세포독성을 유발함으로써 종양을 치료하는 방법이다. 광역학치료에서 사용되는 광감작제는 정상조직보다 종양조직에 상대적으로 많이 흡수되며, 더 오랜 시간 머물게 된다. 광감작제는 특정 광감작제에 특이한 흡수 파장을 갖는 빛에 의해 활

성화되고 보통 레이저가 이용된다. 광역학 치료가 종양을 파괴하는 주된 기전은 활성산소에 의한 직접적인 세포손상 및 종양 주변의 혈관 폐색이며, 종양세포에 대한 면역체계의 활성화도 관련되어 있다.

Shikowitz 등⁴²⁾은 동물실험에서 광역학치료가 유두종에 효과가 있는 것을 확인한 후, 재발성 호흡기 유두종증에 대한 광역학치료를 1988년부터 시도하였다. 광감작제로는 헤마토포르피린(hematoporphyrin) 유도체인 dihematoporphyrin-ether(DHE)가 사용되었으며, 시술 48시간 전에 정맥주사되었다. 광원으로는 630 nm 파장의 색소레이저(dye laser)가 사용되었으며 레이저 조사시간은 100~200초였다. 총 48명에 대하여 광역학치료가 시행되었으며, 고식적(conventional) 치료를 받은 대조군은 33명이었다. 치료군에서 CO₂ 레이저는 기도를 확보할 정도로 최소한만 사용되었다. 치료 결과 광역학치료군에서 첫 1년 동안 유두종의 성장속도가 의미 있게 감소하였고 이러한 효과는 3년 동안 유지되었다고 보고하였다. DHE를 이용한 광역학치료를 재발성 호흡기 유두종증의 중증도 점수를 50% 감소시켰으나 장기간의 광과민성(photosensitivity)의 문제가 있었다. Shikowitz 등⁴³⁾은 meso-tetra(hydroxyphenyl) chlorin(mTHPC, Foscan[®]; Biolitec Pharma, Edinburgh, UK)이라는 정상조직보다 유두종에 더 많이 흡수되며, 배출이 빠른 새로운 광감작제를 사용하여 광역학치료를 시도하였다. 광원으로는 652 nm 파장의 다이오드 레이저가 사용되었으며 레이저 조사시간은 200~330초였다. 15명의 환자가 치료를 마쳤으며, 후두의 병변의 완화는 있었지만 3~5년 내에 재발되었다. 따라서 mTHPC를 이용한 광역학치료는 후두병변의 호전을 유도하지만 치유상태가 유지되지 못하고 재발되어 효과적인 보조치료가 되지는 못하였다.

인유두종바이러스 백신

자궁경부암의 예방을 목적으로 사용되는 4가(quadrivalent) HPV 백신(Gardasil; Merck, Whitehouse Station, NJ, USA)은 HPV 6, 11, 16, 18의 감염을 막는다. 15세에서 26세 사이의 여성에서 HPV 백신은 효과적으로 자궁경부나 외음질의 종양을 예방하였다.⁴⁴⁾ HPV 백신은 성적으로 활발하기 이전 시기에 사용되어야 가장 효과적이다. 백신은 가급적 성경험이 없을 11~12세 정도에 접종받는 것이 좋다. 하지만 어릴 때 접종받지 못한 경우 25세 이전에 접종받는 것도 권장된다. HPV 백신이 자궁경부나 외음질의 HPV에 의한 질환을 감소시킴으로써, RRP의 발생 또한 감소시킬 것으로 생각된다. 또한 4가 백신 대신에 HPV 16, 18을 예방하는 2가(bivalent) 백신도 개발되어 있으며 두경부암의 발생을 줄이는 효과가 있을 것으로 생각된다. 하지만 RRP는 대부분 HPV 6, 11에 의해 발

생하므로, 2가 백신은 재발성 호흡기 유두종증의 예방에는 효과가 없을 것으로 생각된다.

위산역류

후두점막에 잠복 상태로 있는 HPV가 재발성 호흡기 유두종증의 잦은 재발의 한 원인으로 고려되는데, 바이러스 활성화에 기관절개술이나 위산역류(acid reflux) 등 외상이나 염증반응이 기여를 하는 것으로 생각된다. 후두 점막이 역류된 산이나 펩신과 접촉하면 편평상피화생(squamous metaplasia)이 발생하며 HPV는 편평원주상피 접합부(squamocolumnar junction)에 잘 생기기 때문에, 위산역류는 재발성 호흡기 유두종증의 진행을 촉진하게 된다. McKenna와 Brodsky⁴⁵⁾는 위산역류의 치료와 RRP의 호전 정도가 관련이 있다고 보고하였으며, Holland 등⁴⁶⁾은 역류치료를 시행하지 않은 환자에서는 14명 중 11명이 후두격막이 발생한 반면 역류치료를 시행한 환자에서는 10명 중 2명에서 발생하여, 역류치료가 레이저수술 후에 발생할 수 있는 협착을 줄일 수 있다고 보고하였다. 따라서 재발성 호흡기 유두종증 환자에서 위산역류에 대한 치료를 병행하는 것이 추천된다.

결론

재발성 호흡기 유두종증은 외래에서 흔히 접하는 질환이 아니지만, 기관이나 기관지로 퍼지게 되면 심각한 생명의 위협을 초래할 수 있으며, 잦은 재발로 인하여 음성장애나 기도협착 등 상당한 후유증을 남길 수 있다. 현재까지 확실한 치료방법은 없으며, 후두의 정상조직을 최대한 보존하면서, 종양의 수술적인 제거가 일차적인 치료방법이다. 하지만 자주 재발하거나, 후유증이 남기 쉬운 위치에 존재하거나, 중증도가 높은 경우에는 보조요법을 병행하여 적극적인 치료를 하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008;118(7):1236-47.
- 2) Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 2004;114(11 Pt 2 Suppl 104):1-23.
- 3) Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004;78(21):11451-60.
- 4) Vambutas A, Di Lorenzo TP, Steinberg BM. Laryngeal papilloma cells have high levels of epidermal growth factor receptor and respond to epidermal growth factor by a decrease in epithelial differentiation. *Cancer Res* 1993;53(4):910-4.
- 5) Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis:

- clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987; 97(6):678-85.
- 6) Smith EM, Pignatari SS, Gray SD, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus infection in papillomas and nondiseased respiratory sites of patients with recurrent respiratory papillomatosis using the polymerase chain reaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119(5):554-7.
- 7) Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(5):372-6.
- 8) Snowden RT, Thompson J, Horwitz E, Stocks RM. The predictive value of serum interleukins in recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. *Laryngoscope* 2001;111(3):404-8.
- 9) Marsico M, Mehta V, Chastek B, Liaw KL, Derkay C. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;41(5):300-5.
- 10) Campisi P, Hawkes M, Simpson K; Canadian Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working Group. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope* 2010;120(6): 1233-45.
- 11) Omland T, Akre H, Vårdal M, Brøndbo K. Epidemiological aspects of recurrent respiratory papillomatosis: a population-based study. *Laryngoscope* 2012;122(7):1595-9.
- 12) Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(9):1039-42.
- 13) Dedo HH, Yu KC. CO₂ laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope* 2001;111(9):1639-44.
- 14) Kashima HK, Kessiss T, Mounts P, Shah K. Polymerase chain reaction identification of human papillomavirus DNA in CO₂ laser plume from recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104(2):191-5.
- 15) Rees CJ, Halum SL, Wijewickrama RC, Koufman JA, Postma GN. Patient tolerance of in-office pulsed dye laser treatments to the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(6):1023-7.
- 16) Pasquale K, Wiatrak B, Woolley A, Lewis L. Microdebrider versus CO₂ laser removal of recurrent respiratory papillomas: a prospective analysis. *Laryngoscope* 2003;113(1):139-43.
- 17) El-Bitar MA, Zalzal GH. Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: an alternative to the carbon dioxide laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(4):425-8.
- 18) Van Cutsem E, Snoeck R, Van Ranst M, Fiten P, Opdenakker G, Geboes K, et al. Successful treatment of a squamous papilloma of the hypopharynx-esophagus by local injections of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphorylmethoxypropyl)cytosine. *J Med Virol* 1995;45(2):230-5.
- 19) Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(8):871-9.
- 20) Chadha NK, James AL. Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English-language literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(6):863-9.
- 21) McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117(7):477-83.
- 22) Gillen D. Direct healthcare professional communication regarding serious adverse reactions following off-label use of Vistide [cited 2001 January 12]. Available from: URL: <http://www.cbg-meb.nl/>.
- 23) Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, Pransky SM, McMurray JS, Chadha NK, et al. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2013;123(3):705-12.
- 24) Armbruster C, Kreuzer A, Vorbach H, Huber M, Armbruster C. Successful treatment of severe respiratory papillomatosis with intravenous cidofovir and interferon alpha-2b. *Eur Respir J* 2001; 17(4):830-1.
- 25) Essman EJ, Abramson A. Estrogen binding sites on membranes from human laryngeal papilloma. *Int J Cancer* 1984;33(1):33-6.
- 26) Newfield L, Goldsmith A, Bradlow HL, Auborn K. Estrogen metabolism and human papillomavirus-induced tumors of the larynx: chemo-prophylaxis with indole-3-carbinol. *Anticancer Res* 1993;13(2):337-41.
- 27) Rosen CA, Bryson PC. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *J Voice* 2004;18(2):248-53.
- 28) Leventhal BG, Kashima HK, Weck PW, Mounts P, Whisnant JK, Clark KL, et al. Randomized surgical adjuvant trial of interferon alfa-n1 in recurrent papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114(10):1163-9.
- 29) Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AL, Grundfast KM, Ruben RJ, Price KN. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. Results of a multicenter randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319(7):401-7.
- 30) Leventhal BG, Kashima HK, Mounts P, Thurmond L, Chapman S, Buckley S, et al. Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-N1. Papilloma Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(9):613-7.
- 31) Nam HS, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Kim H. Efficacy of Long-term Interferon-alpha Therapy in Adult Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Tuberc Respir Dis* 2008;65(5):390-5.
- 32) Kim KU, Cho WH, Jung KS, Park HK, Lee JH, Lee JW, et al. Recurrent Respiratory Papillomatosis improved by Treatment with Interferon-alpha. *Tuberc Respir Dis* 2003;54(3):346-52.
- 33) Rahbar R, Vargas SO, Folkman J, McGill TJ, Healy GB, Tan X, et al. Role of vascular endothelial growth factor-A in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(4):289-95.
- 34) Zeitels SM, Lopez-Guerra G, Burns JA, Lutch M, Friedman AM, Hillman RE. Microlaryngoscopic and office-based injection of bevacizumab (Avastin) to enhance 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2009; 201:1-13.
- 35) Maturo S, Hartnick CJ. Use of 532-nm pulsed potassium titanyl phosphate laser and adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children: initial experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(6):561-5.
- 36) Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, et al. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120(10):627-34.
- 37) Endres DR, Bauman NM, Burke D, Smith RJ. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. A pilot study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103(4 Pt 1):301-5.
- 38) McGlennen RC, Adams GL, Lewis CM, Faras AJ, Ostrow RS. Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis. *Head Neck* 1993;15(6):504-12.
- 39) Balauff A, Sira J, Pearman K, McKiernan P, Buckels J, Kelly D. Successful ribavirin therapy for life-threatening laryngeal papillomatosis post liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2001;5(2):142-4.
- 40) Pashley NR. Can mumps vaccine induce remission in recurrent respiratory papilloma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(7):783-6.
- 41) Wu R, Coniglio SJ, Chan A, Symons MH, Steinberg BM. Up-regulation of Rac1 by epidermal growth factor mediates COX-2 expression in recurrent respiratory papillomas. *Mol Med* 2007;13(3-4):143-50.
- 42) Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, Steinberg BM, Nouri M. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. *Laryngoscope* 1998;108(7):962-7.

- 43) Shikowitz MJ, Abramson AL, Steinberg BM, DeVoti J, Bonagura VR, Mullooly V, et al. Clinical trial of photodynamic therapy with meso-tetra (hydroxyphenyl) chlorin for respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131(2):99-105.
- 44) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007;356(19):1928-43.
- 45) McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005;69(5):597-605.
- 46) Holland BW, Koufman JA, Postma GN, McGuirt WF Jr. Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas. Laryngoscope 2002;112(11):1926-9.