

## 감염과 종양

이 원 길

경북대학교 의과대학 임상병리학교실

### Infection and Cancer

Won-Kil Lee, M.D.

Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University, School of Medicine  
Taegu, Korea

#### 서 론

한 때는 그 원인이 감염병이라고 생각하지 않았던 만성병 중에도 그 원인이 새로이 미생물로 밝혀진 것들이 보고되고 있다. 동맥경화증과 *Chlamydia pneumoniae*, 소화성 궤양 및 위암과 *Helicobacter pylori*의 관련성 등이 그 대표적인 예[1]이다. 1991년 zur Hausen[2]은 전세계적으로 인간의 모든 종양 중에 상당한 비율이 바이러스의 감염과 관련되어 있다고 추정하였는데, 사람 유두종바이러스([HPV], 자궁경부암과 피부암), 사람 T-세포림프구친화성 바이러스 ([HTLV], 지방병 지역에서 성인 T 세포 백혈병과 림프종), B형 간염바이러스([HBV], 간암) 및 Epstein-Barr바이러스([EBV], Burkitt 림프종과 비인두암)가 포함되어 있다. 새로운 바이러스의 관련이 밝혀지고 있으며, 바이러스가 아닌 미생물의 감염이 확인되고 있으므로 앞으로 이 비율은 더욱 증가할 것으로 추정된다. 현재는 *H. pylori*(위암과 mucosa-associated lymphoid tissue[MALT] 림프종), C형 간염바이러스([HCV], 간암, non-Hodgkin 림프종), 사람 허파스바이러스 6 ([HHV], non-Hodgkin 림프종), 사람 허파스바이러스 8([Kaposi sarcoma herpesvirus, KSHV], Kaposi sarcoma[KS], Castleman disease 및 채강 림프종) 등의 관련이 밝혀져 있다(표. 1)[3].

이와 같이 사람 종양발생의 촉진자로서 감염 인자의 역할이 증대됨에 따라 앞으로 이 방면의 더 많은 연구를 통하여 이들을 동정하고 또 이들에 대한 이해를 증진시킴으로써 새로운 진단, 치료 및 화학요법에 의한

원본 접수 : 2000년 1월 19일

교신 저자 : 이 원 길

(700-422) 대구시 중구 동인동2가 101

경북대병원 임상병리과

Tel : 053-420-5292 Fax : 053-426-3367

예방(chemoprevention) 방법들이 밝혀질 것으로 예상된다.

#### 종양 발생의 배경

종양 생성과 관련된 유전자 및 세포의 과정을 이해하는 것이 대단히 중요하다. 종양 발생 시 일어나는 유전자 이상이나 암에 대한 선천적 유인으로서 종양 억제 유전자와 다른 유전자 내에서의 돌연변이와 관련된 연구가 많이 있다. 그러나, 종양 발생이 유전적 소인에 의한 것은 전체 종양 환자 중 일부뿐이고, 더구나 대부분 가족력이 없는 예에서의 설명으로는 불충분하다.

대부분 종양 발생의 모델에서는 단계 과정 중에서 다양한 요소가 관계된다는 가정이 이미 알려 있다. 종양 발생 시 일어나는 유전자 이상은 숙주 내에서 수년간에 걸쳐서 각 단계마다 종양으로 바뀔 수 있는 자연도태를 나타냄으로써 증가된다. 비록 그 정도는 적지만 점점 더 침습적인 종양으로 변할 수 있는 확실한 위험성을 갖는 유전자 오류는 세포분열의 매 주기마다 존재한다. 그러므로 물리적, 화학적 혹은 생물학적이든 간에 세포 증식의 정도를 증가시킬 수 있는 생리적 환경은 종양의 발생 경로로 들어 갈 대상인 세포의 생산을 전체적으로 증가시킨다. 전암 상태는 종종 조직의 증식이 증가되는 것과 관련이 있고, 예를 들어 가족성 폴립증과 같이 어떤 암 유발 상태에서는 분열 속도가 증가된 방향으로 유전적 유인이 작동된 결과로서 나타난다. 자외선 조사나 화학물질에 노출되어 DNA가 손상되는 경로는 또 다른 인자임이 확실하다. 모든 암의 30%가 암억제 유전자 p53을 포함하여 유전자 돌연변이를 나타낸다. 그러나 종양 발생에서 반드시 우리 자신의 유전자 돌연변이가 원인이라는 설이 바뀌고 있다.

표. 1 감염인자와 관련된 인체 종양

감염인자	종양
세균	
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastric adenocarcinoma, intestinal type, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, non-Hodgkin lymphoma
<i>Fusobacterium fusiforme, Borrelia vincentii</i> Possible association, <i>Vibrio cholerae</i>	Squamous cell carcinoma arising from tropical phagedenic ulcer Immunoproliferative small intestinal disease, non-Hodgkin lymphoma
Viruses	
Epstein-Barr virus	Burkitt lymphoma, nasopharyngeal carcinoma and reversible lymphoproliferative diseases in immunodeficient patients
Human T-lymphotropic virus types 1 and 2	Adult T-cell leukemia, T-cell lymphoma
Human papilloma virus	Cutaneous and mucosal papilloma and carcinomas
Hepatitis B and C viruses	Hepatitis, chronic active hepatitis, and hepatocellular carcinoma
Human herpesvirus-8(KSHV)	Kaposi sarcoma, body cavity lymphoma
Human immunodeficiency virus	Kaposi sarcoma, non-Hodgkin lymphoma, and cutaneous and mucosal papillomas and carcinomas
SV-40	Possible associations with mesothelioma and ependymoma
Protozoa & other parasite	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	T-cell leukemia(with human T-lymphotropic virus)
<i>Plasmodium falciparum*</i>	Burkitt lymphoma
<i>Schistosoma haematobium</i>	Squamous cell carcinoma of the urinary bladder
<i>Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum</i>	Colonic carcinoma
<i>Clonorchis sinensis</i>	Cholangiocarcinoma
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Cholangiocarcinoma

\* Cofactor for development of Burkitt lymphoma in endemic regions

### 사람의 악성종양과 관련된 만성 세균 감염증

#### 1 *H. pylori*

이 균은 흥미롭게도, 오랫동안 스트레스나 식이가 그 원인이라고 생각했던 소화성 궤양의 원인균이다. 이 균이 연구대상자 87%에서 치주와 혀 등의 구강 내에서, 또 58%는 손톱에서 각각 이 균이 검출되어 전파에 관련이 있는 것으로 밝혀졌다[4]. 이 균에 의한 감염은 위 점막에 국한되어 수년 동안 지속되며, 감염의 발생빈도는 경제적으로 낮은 계층과 나이가 많아질수록 높아진다고 한다. 또 소화성 궤양의 치료로써 *H. pylori*의 항균요법을 시행하고 있다.

*H. pylori* 감염은 역학적으로 위암과 관련이 있다. *H. pylori*에 의한 염증은 위암 발생의 전구증상이라고 알려져 있는 만성 위축성 위염으로 진행될 수 있다. 여러 연구에 의하면 *H. pylori*에 대한 항체가 증가된 사람이나 보균자에 있어서 위암발생의 위험도가 높다는 것이 증명되고 있다. 독력 인자(cagA 유전자)를 가진 균과 숙주의 유전적 인자(혈액형, HLA 형, 다른 면역 유전학적으로 결정되는 인자)에 의하여 조직내 균의 수가 많아지며, 감염이 더 지속되고, 또 염증 반응은

강해진다고 하는데, 이들이 직, 간접적으로 암의 발생과 관계가 있다.

또, 이 균은 점막관련 림프 조직(MALT)의 증식성 반응과 관련이 있으며, 주로 B 세포의 다클론성 혹은 oligo클론성 증식이 나중에는 non-Hodgkin 형의 악성 림프종의 발생을 유발시킨다고 한다. 최근 연구들에서 *H. pylori*에 대한 항생제 치료로써 초기의 MALT 림프종이 없어졌다고 하며, 더욱이 MALT 병변이 지속되는 것은 *H. pylori* 감염과 직접 관련이 있고, 또한 항원 혹은 cytokine 유도 증식성 반응 때문일 수도 있다는 것을 제시하고 있다. 이 소견에서 중요한 의미는 감염병에 대한 화학요법에 의한 암 예방법의 가능성이다. 감염 초기에 *H. pylori*의 치료는 만성감염의 후유증 발생의 위험을 낮출 수 있다. 그러나 *H. pylori* 감염은 흔하고, 종양은 감염의 흔하지 않는 후유증이므로, 앞으로 표적 화학요법 예방법에 대한 효과를 더 좋게 하기 위하여서 질병 진행에 관련이 있는 숙주 및 세균의 특이 결정인자를 확인하는데 더 많은 연구가 있어야만 한다.

위암과 *H. pylori*의 관련은 최초로 흔한 만성 세균 감염과 표적 조직 내에서 종양 발생사이의 확실한 연결고리를 제공하였기 때문에 중요하다.

## 2. 기타 세균 감염

*Tropheryma whippeli*(Whipple병 관련 세균)에 의한 만성 감염의 후유증의 하나로 소장의 림프종이 기술되어 있다. 최근에 예민도가 높은 검출법인 PCR을 이용한 연구에 의하면, 휘플병이라고 미처 알지 못했던 예가 이전에 의심하던 것보다 더 흔하다고 한다. 주로 개발도상국에서 *Vibrio cholerae*에 의한 장 감염이 역학적으로 면역증식성 소장질환과 관련이 있으며, 소장에서 과형성된 림프 조직이 말기에는 악성 림프종으로 바뀌는 질병과 관련이 있다. *H. pylori*에서와 마찬가지로 tetracycline 치료로써 간혹 초기 병변을 가진 환자에서 면역증식성 소장질환의 병변이 없어졌다고 하며, 또 말기 병변에서는 종종 화학요법과 같이 사용하기도 한다.

열대성 침식궤양은 개발도상국에서 *Fusobacterium*과 *Borrelia vincentii*의 중복감염에 의한 만성지속성 피부감염이다. 궤양 병변 경계 내에 있는 탈색부위에서 편평 상피암이 발생한다. 암 발생에 앞선 만성 세균 감염은 *H. pylori*가 암 발생 전에 표적 조직의 만성 증식을 보인 양상과 비슷하다. 또 화학요법에 의한 예방법의 효과적인 적용은 종양의 발생에 관여한 미생물, 환경 및 숙주의 결정 인자를 확인하느냐에 달려 있다.

### 종양과 관련된 기생충 감염

Burkitt 림프종은 EBV와 *Plasmodium falciparum*의 2 가지 원인균에 의하여 발생한다고 생각하고 있다. Burkitt 림프종이 많이 발생하는 곳은 말라리아의 분포 지역과 일치하고 있다. 면역억제 환자에 있어서 EBV가 암을 발생시키는 것과 비슷한 기전으로, 만성 말라리아 감염의 면역억제 효과로 인하여 숙주에서 EBV의 변형 효과를 유인한다고 생각하고 있다. *Strongyloides stercoralis*의 HTLV관련 백혈병 발생이 종양을 유발시키는 또 다른 기생충과 바이러스의 상호작용의 예이다.

*Schistosoma haematobium*의 만성 감염은 만성 염증, 섬유화, 편평 세포의 증식을 일으킨다. 일반적으로 발생되는 대부분의 방광암은 이행 세포암이나, 전암 상태에서 증식한 병변에서는 보통 편평 세포암이다. 세포의 교체가 증가된 기전이 *Clonorchis sinensis*와 *Opisthorchis viverrini*의 만성 담관 감염에 의한 담관 세포암의 발생에 적용될 수 있다. 이들의 감염은 만성 염증과 담관 상피의 증식과 관련이 있다. *Septata intestinalis*과 *Cryptosporidium parvum*에 의한 담관 상피의 만성 염증이 새로 알려져 있으나, 암과 관련이 있는지는 아직 모른다.

### 사람의 종양과 관련된 바이러스

수십년 동안 바이러스 감염과 관련된 종양은 주로

동물 모델을 대상으로 연구하였으며, 비교적 최근까지 사람의 종양과 관련된 바이러스에 대한 명확한 증거는 부족하였다. 아직도 사람에 있어서 많은 바이러스 감염이 밝혀지지 않고 있지만, 전세계적으로 모든 종양의 약 15%에서 바이러스 감염과 관련이 있다고 한다.

바이러스 감염과 관련된 종양은 첫째, HPV처럼, 바이러스 유전자 산물에 의해 직접 영향을 받거나, 둘째 세균감염에서 기술한 것처럼, 표적 조직내의 세포 증식의 증가와 관련이 있다. 이 두 가지 경우 모두 숙주의 면역 반응이 바이러스 감염의 지속을 관용하는데 중요한 역할을 한다.

### 1. Gammaherpesviruses, EBV 및 KSHV

EBV는 1960년대 초 아프리카 Burkitt 림프종에서 발견된 이래 암 유발 바이러스로, 특히 면역억제환자에 있어서 널리 인정되고 있다. 대부분의 나라에서 젊은 성인 중 80~90%에서 혈청 양성을 나타낼 만큼 세계적으로 유병률이 높다. 대개 어린이 감염은 임상적으로 증상이 없으나, 나이 든 어린애나 젊은 성인에 있어서 EBV의 초 감염은 급성 단구증의 주원인이 된다. 초 감염 동안 B세포의 다클론성 증식이 일어나며, EBV 특이 세포성 및 체액성 면역 반응과 함께 이호성(heterophil) 항체가 생산된다.

아직까지 Burkitt 림프종은 사하라 주위 지역에서 가장 무서운 병중에 하나이다. 지방병성 림프종은 EBV가 거의 100% 발견되나, 지방병성이 아닌 림프종에서는 유병률이 낮다. 지방병성이나 비지방병성 종양 두 가지 모두에서 유전자 재결합에 의한 immunoglobulin G promoter(IgG-P)가 발현된 유전자 위치에서 c-myc 암 유전자의 전좌(IgG-P/c-myc)가 일어난다.

EBV 아형에서 차이가 관찰되었는데 즉, 지방병성은 EBV 아형 2를 갖고 있으나, 비지방병성은 EBV 아형 1을 갖고 있어 대조가 된다. EBV와 *Plasmodium*의 원인균의 가능한 상호작용의 기전은 잘 모르고 있으나, 이미 전술한 말라리아 감염에 의한 면역억제 효과가 EBV 관련 림프 증식을 유발한다고 한다.

또, EBV는 중국 남부지방 남자의 암으로 가장 흔한 비인두암, 림프상피종과도 역시 관련이 있다. 이 암 발생에 관여하는 공통의 인자로서 nitrosodimethylamines을 함유하는 저린 생선의 섭취와 한약 추출물을 흡입하는 환경이 추측되고 있다. EBV 유전자의 잠복형은 in situ hybridization에 의해 검출된다. 같은 가족 내에서 다발하는 점에, 특정한 HLA 형에서 많이 나타나는 점으로 볼 때 면역학적 유인이 EBV관련 질병의 발생을 도와준다.

미국 내에서 가장 흔한 EBV관련 암은 HIV감염을 포함한 면역억제와 관련된 non-Hodgkin 림프종이다. 장기이식을 받은 환자에서 EBV관련 종양은 종종 다클론

성 혹은 oligo 클론성 종식으로 시작하여, 종종 단클론성 집단으로 진행된다. 면역억제를 제거하면, 종종 다른 클론성 림프증식 질환으로 바뀌게 된다. 이는 cytotoxic T-cell(CTL)의 반응에 의해 직접 EBV의 종식 영향을 조절하는 것과 일치하는 소견이다. 그러나, 일단 종양은 단클론이 다수를 차지하게 되면, 면역억제를 원상회복해도 영향이 없다. 이처럼 면역억제환자에서 non-Hodgkin 림프종의 진행은, 초기에 단클론성 종식반응에서, 이후에 면역 감시를 덜 받는 더 침습적인 암으로 바뀌게 되는 MALT 림프종을 연상시킨다.

KS는 특이한 역학으로 오래 동안 감염 인자와의 관련성을 의심받아 왔으며, 최근 핵산에 기초한 수기에 의해 gammaherpesvirus에 속하는 HHV 8 혹은 KSHV를 발견했다. 이 바이러스는 HIV관련 예뿐만이 아니라 지중해와 아프리카 성인 남자에서 발생하는 HIV와 관련이 없는 지방병성 KS에서도 발견된다. 최근의 역학적 증거는 KSHV가 대부분의 KS 발생에 필요 조건 있었으나 충분 조건은 아니었다. EBV에서와 마찬가지로 면역감시에서의 결합이 KSHV관련 질병을 발생하는데 공헌한다. 최근에 KSHV가 다발성 골수종 환자의 골수내의 dendritic 세포에서 발견되었다. Viral interleukin 6(IL-6) homologue가 전사된 것이 일부 환자에서 발견되었는데, 골수의 미세 환경에서 생산된 IL-6을 닮은 활성물질이 외부에서 비특이적으로 B 세포 집단의 종식을 자극할 수 있다. 만일 다발성 골수종의 B 세포 종식이 KSHV의 전사에 달려있다고 가정한다면, 바이러스 감염 자체에 대한 새로운 화학요법에 의한 예방과 치료 방법을 고안할 수 있다.

## 2. 사람 레트로바이러스(HRV)

HRV인 HTLV 1 형과 2 형은 전세계적으로 수 백만 명이 감염되어 있고, 여러 가지 종양의 출현과 면역 이상과 관련이 있다. HTLV는 일본열도와 카리브 해 연안과 남미의 국소적인 주민에서 약 백만명이 감염되어 있다. 이 지역에서는 HTLV 관련 림프종이 흔하고, 일본에서는 매년 400명이 HTLV관련 백혈병이 발생된다. 환자에게 종양을 유인시킬 수 있는 다른 요인 즉, 환경적 혹은 유전적 인자가 있는 경우는 HTLV 감염 환자 중에는 아주 적다. 열대 지방에서 다른 원충 질환의 지방병성 지역에서 HTLV 관련 암의 빈도가 높은 것은 원충과의 중복 감염이 병적 기전으로 중요한 역할을 한다는 것을 암시한다. 최근에 자마이카에서는 *S. stercoralis*의 감염이 HTLV관련 백혈병의 발생에 독립된 위험인자임이 발견되었다. 자궁경부암과 다른 종양의 발생에서는 HTLV 감염에 의한 CTL반응의 면역억제효과와 관련이 있다. HTLV관련 종양의 발생을 통해 HRV의 transforming 능력에 대한 귀중한 것을 많이 배울 수 있다. 새로운 병원균을 발견할 수 있는 강력한

수기를 도입함으로써 더 많은 다양한 레트로바이러스가 발견되었다. 자가면역 질환과 종양 환자에서 여러 개의 새로운 레트로바이러스가 분리 동정되었으며, seminoma 환자에서 사람의 새로운 내인성 레트로바이러스(strain K10)의 gag 단백에 대한 항체 역가가 증가되었으며, 아주 드물게 건강 대조군에서도 발견되었다 한다. 인체의 림프종과 다른 종양에서의 이들 바이러스의 역할을 결정하기 위해 더 많은 연구가 필요하다.

HIV감염과 관련된 종양은 자궁경부의 이형성, 편평세포암, B세포 림프종, KS 및 seminoma와 고환암 등에 대한 감수성의 증가가 포함된다. HIV환자에서 종양의 발병 빈도가 증가된 대부분의 예에서 viral cofactor가 암 진행에 있어 직접 관련이 있다. 즉 EBV가 환자들에서 B세포 림프종으로 전환에, KS virus가 KS의 발생에, HPV 감염이 피부와 자궁경부의 종양 발생에 공헌한다. CTL 활성도가 감소됨으로써 감염이 활성화되거나 이 질환 모두에서 질병의 진행에 관여하며, 또한 면역감시 효율의 감소가 종양발생의 인자로 제안되고 있다. 장기이식을 받은 다음 면역억제요법을 받는 환자에서는, KS의 발생이 낮은 예를 제외하고는, 전술한 종양에 대한 위험이 높은 것이 HIV감염과 일치하는 것이다. HIV환자에서 장기이식 받은 환자보다 KSHV의 유병률이 훨씬 낮은 것 같다.

## 3. B형 간염 바이러스(HBV)

HBV의 일차 감염은 보통 급성기, 회복기를 거쳐서 마침내는 병이 낫게된다. 그러나 성인의 약 5% - 10% 와 보균자인 어머니에서 태어난 유아에서는 대부분 일차 감염 후 간경화증과 간암으로 발전할 수 있는 만성 활동성 간염으로 바뀐다. 만성 활동성 간염은 환자의 일평생 동안 간세포의 지속적인 종식이 있다는 것이 뚜렷한 특징이다. 이런 환자에서는 간암으로 발전할 비교위험도가 20에서 40배로 증가된다. 전세계 약 2억 가량의 HBV 보균자가 있기 때문에 간암이 세계에서 가장 흔한 종양 중에 하나이고, 우리 나라를 포함하여 동남아시아와 사하라 주위의 HBV 풍토병 지역에서는 가장 흔한 종양이다. 사람의 종양 중에서 환경 인자에 의한 암발생의 비교위험도 가장 높은 것 중 하나로서 HBV보균자가 보균자가 아닌 사람에 비해 간암으로 발전할 비교위험도가 무려 200배나 증가되며, 이런 소견은 풍토병지역에서나 그 밖의 지역에서나 똑같다고 한다. 간세포성 간암의 환자 약 80%의 혈액에서 HBV 감염의 증거인 HBs 항원이나 HBc 항체를 증명[5]하였다 한다. HBV의 genome은 3.2 kb로서 2가닥으로 된 원형이며, 서로 겹치는 4개의 open reading frames(ORF)을 갖고 있다. 즉 첫 번째 ORF는 pre-S와 S 유전자로서 HBs항원을 만들며, 둘째 ORF는 precore/core 유전자로 HBc항원과 HBe항원을 만들고

셋째 ORF는 X유전자로서 HBx항원을 넷째 ORF는 polymerase를 각각 만드는데 관계[5,6]한다. 간암의 발생은 간세포의 만성 지속적인 증식에다 바이러스의 어떤 determinants에 의한 직접 영향에 달려있다고 한다. HBV와 관련된 간암은 1가지 이상의 ORF를 발현하는 HBV의 결손된 genome을 포함하고 있다. 종종 악성 조직에서 발현되는 viral X 유전자는 암유전자 발현과 관련되며, 숙주 promotor의 염기서열을 전사하는 trans활성인자이며, 또 숙주의 유전자에 통합된 바이러스 genomes은 숙주의 proto-oncogenes을 활성화할 수 있다. 만성 알코올중독이나 유전성 혈색소증같은 만성 간염과 간세포의 교체가 증가된 다른 질환에서도 간암 발생의 유인이 증가되고, 알코올 섭취와 바이러스 감염은 서로 상승적으로 작용하기 때문에, 간세포의 지속적인 증식이 암의 발생에 중요한 공헌자라는 데는 의심의 여지가 없다. 최근 풍토병 지역인 대만의 연구에 의하면 1984년부터 유아에게 B형 간염 백신을 상용으로 투여한 이후에 소아에서 간암 발생의 빈도가 유의하게 감소[6]하였다고 한다.

#### 4. C 형 간염바이러스(HCV)

미국에서는 HCV 만성 보균자가 3,500,000 명이나 되며, HCV 감염은 간암 발생과 관련된 주요 위험인자가 되고 있다. HCV 감염에서는 감염기간, 지속적 간 손상 정도가 간암의 발생에 주요 결정인자이다. 어떤 HCV의 아형이 간 질환의 중증도, interferon 반응도 및 감염기간의 차이와 관련있는 것으로 나타났으며 미국의 경우 아형 1b가 전체 예의 15%-20%를 차지하나, 간암 환자 중에는 90%이상에서 나타났다. 다른 나라에서는 간암에서 혼한 아형이 다를 수 있다. 미국에서도 유전형 1b가 많은 것이 시간이 지나면 감소될 수 있다. 알코올 섭취는 최근에 감염된 환자에게도 간암 발생의 독립된 위험인자로 공헌한다. HPV의 감염에서와 같이 환자의 면역 유전적 혹은 다른 인자가 감염의 중증도 결정뿐만이 아니라 바이러스 감염의 감수성에도 중요한 역할을 한다.

최근 만성 HCV감염이 이태리의 어떤 지역사람들에서 non-Hodgkin 림프종과 관련이 있고, 미국에서는 만성 HCV감염이 한냉 글로불린혈증과 단클론성 감마글로불린장애의 발생과 관련이 있다고 한다. 단클론성 감마글로불린장애의 발생은 혈액암 발생을 예측하는 것으로 여겨지나 미국에서 혈액암 발생의 유인 인자가 되는지는 아직 잘 모르고 있다. 이 소견이 기저에 있는 양성 림프증식성 과정의 하나의 표지자 일수가 있으며, 이 과정은 수년 후에는 체세포 변이를 통한 악성 종양으로 전환될 수 있다. 이런 점에서 보면 종양 발생은 *H. pylori*와 관련된 MALT 림프종에 대해 기술한 것과 비슷하다. 미국에서 HCV감염과 관련된 non-

Hodgkin 림프종의 빈도를 유럽에서 발견된 것과 비교하여 적은 것은, 인구 집단 내에서의 감염 기간의 차이, 면역유전적 차이 혹은 KSHV를 포함한 다른 종양 바이러스에 대한 노출을 반영한다고 생각할 수 있다.

#### 5. 사람 유두종바이러스(HPV)

과거 십 년간 HPV는 자궁경부암의 발생에 가장 중요한 위험인자의 하나로 등장하게 되었으며, 다른 조직에서의 종양과도 관련이 있다. 현재 77개의 아형이 여러 종류의 상피조직에서 보고되고 있고, 특히 그 중 어떤 아형은 특정의 조직에서만 발견된다. 염기서열검사로는 인간에게서 100 개이상의 아형이 존재한다고 한다. 전세계의 자궁경부암의 약 95%이상이 주로 16형이나 18형과 관련이 있다고 한다. HPV 관련 자궁경부암의 종양조직에서 항상 발현되는 것으로서 2개의 바이러스 암유전자 형태인 HPV genome의 잔유물이 있다. 즉 viral E6 유전자 산물은 암 억제 단백 p53과 결합하여 그것의 파괴를 촉진하며, viral E7산물은 retinoblastoma 유전자 산물과 결합하여 그 기능을 불활성화시킨다. 거기다 E6와 E7 암단백이 cyclin E와 A를 활성화 시켜 세포증식을 자극한다. 이런 효과가 연결되면 시험관내에서 각질세포는 죽지 않게도 한다. 죽지 않는 각질세포 그 자체가 생체에서 종양을 형성하지 않음으로, 완전히 변형된 종양으로 바뀌기 위해서는 돌연변이가 분명히 필요하다. 그럼에도 불구하고, viral E6 및 E7 유전자와 산생물은 전이가 된 병을 추적하기 위해, 또 암 특이 면역요법 프로토콜의 개발을 위한 매력적인 진단 표적이 될 수 있다. HPV의 감염과 다른 조직의 암과의 관련은 덜 분명하나, 초기에 자궁경부암과 HPV의 관련 연구에서 있었던 것처럼, 다양한 HPV 형을 검출할 수 없었던 근본적인 제한점 때문에 큰 논란이 있었던 것을 기억할 수 있다. 반면에, PCR 수기의 오염문제와 HPV가 우연히 오염되었을 가능성 및 지극히 적은 수도 검출하는 능력이 있는 경향 때문에 여러 종류의 암에서 이 바이러스가 관여됐다는 보고는 주의 깊게 해석을 해야할 필요가 있다. 방광과 폐에서의 상피암과 HPV 감염의 역할이 연구되고 있다. 소 유두종바이러스와 소의 방광암과의 관련을 보여준 연구가 있으며, 소 유두종바이러스를 갖난 송아지나 쥐에게 접종하여 암을 유발한 연구도 있다. 최근 사람의 연구에서 어떤 환자집단에서 방광의 이행 세포암의 34%까지 비교적 혼한 HPV형이 발견되었으나, 종양 조직에서의 HPV존재는 증명하기 어려웠다. 신장과 심장을 이식한 환자에서는 급격하게 진행하는 방광의 다병소 이행세포암이 보고되고 있다. 이는 HPV가 면역억제환자의 방광 이행 세포암에서 더 중요한 역할을 하고 있음을 암시한다. 흡연이 폐장의 편평 세포암 발생에 제일 중요한 위험인자이지만, 오끼나와 섬에서

는 폐의 잘 분화된 편평 세포암 환자에서 기대치 않게 많은 수에서 HPV 16형이 존재하였다는 최근 연구가 있다. 그러나 어떤 연구는 이 소견과 같이하고, 다른 연구는 폐암에서 HPV의 관련을 밝히지 못 하였다. 자궁경부암의 위험도는 폐암의 위험도와는 역학적으로 관련이 있지만, 자궁이나 난소 종양과는 관련이 없다. 자궁경부암과 폐암 둘 다 흡연과 관련이 있다. 유입되는 바이러스와 DNA 오염의 영향을 제거하도록 고안된 연구와, HPV의 보다 많은 형들을 검출할 수 있도록 고안된 연구들이 더 필요하다. 전형적인 HPV의 암 유발 아형은 다른 해부학적 위치에서 감염시키며 두부 및 경부의 편평 상피암과 관련된 HPV감염을 일으키는 것이 잘 보고되어 있다. HPV가 세계에서 가장 흔한 암인 피부암의 병적 기전에 관계하는 것이 최근에 제시되었고, 장기이식환자에서 재발되는 피부 편평 상피암에서 새로운 균주가 기술되고 있다. 이 소견은 HIV감염에 의해 면역이 억제된 환자에서 자궁경부의 이형성이 종종 급격하게 진행되는 임상경험과 일치하는 것이다.

HPV감염의 자연사에 대한 최근의 연구는 면역반응에서 비교적 결핍을 나타내는 유전적으로는 이질적인 유두종바이러스의 능력이 만성감염을 일으키고, 이어서 암 질환을 발생시키는 중요한 결정인자를 대표한다고 제시한 바가 있다. 자궁경부암이 있는 부인 군과 질병이 저절로 나온 부인 군을 비교한 HPV 특이 helper T림프구 집단의 cytokine 산생에 대한 관심이 최근에 집중되었다. HPV감염 세포에 대한 CTL 반응이 시작하지 않음으로써 자궁경부암이 발생할 수 있게 상당한 유인을 한다. 특이한 형의 바이러스에서 반응하지 않고, 자궁경부암의 대부분을 대표하는 형은 CTL 활성을 가장 성공적으로 회피하는 형이다. HIV와 HTLV 감염, 피임약 복용, 임신 및 장기이식과 관련된 면역억제에서와 같이 CTL 활동이 감소된 조건들은 HPV 바이러스의 수가 증가되고, 질병의 진행이 가속을 받는 것과 관련이 있다. 쌍둥이 연구에서, 자궁경부암의 위험인자는 또 다른 HPV 관련 병변인 사마귀상 표피이형성(epidermodysplasia verruciformis)처럼 유전된다고 제시되었다. HPV관련 이형성 발생에 환경 및 숙주의 면역유전학적인 인자의 공헌을 이해할 수 있도록 연구가 많이 되어야 할 분야이다. 이형성의 초기 및 말기 병변에서 개선된 면역변조 시도의 형태로 환자에게 직접 실질적으로 도움을 주게 할 수 있다.

### CTL 반응의 역할

HIV 감염에서 분명히 나타난 바와 같이, 한가지 병원균에 의한 감염은 종양이나 다른 감염 과정에 대한 유인으로 작용할 수 있다. HIV감염에 의한 면역억제나 장기이식 후 약제에 의한 면역억제이거나 주요한 특징은 세포면역 반응의 감소이다. 종양 연구에 있어서 진

행 종양과 CTL 반응의 관계가 한가지 중요한 주제이다. 면역억제환자에서 세포독성 면역의 감소는 바이러스 관련 종양과 관련이 있고, 면역적격 숙주에서는 감염 초기에 CTL 반응이 상대적 결핍을 나타내 면 감염이 진행된다고 한다. 인간에 있어서 면역 유전적 결정 인자가 CTL 반응을 시작하는 능력의 상대적인 차이를 나타낸다는 증거가 최근 제시되었다. 인체에서 만성감염에 관련된 바이러스와 다른 병원균들은 CTL 반응을 피하려는 수단을 전화시켰으며, HPV E6유전자 산물에 의한 우성형질인 HLA-B7관련 CTL 항원결정기내의 점들연변이에 대한 최근 보고가 한가지 예가 될 수 있다. 염기서열에서 돌연변이는 백신의 고안 및 면역요법과 밀접한 관계가 있고, 전체적으로 바이러스의 다양성은 치료전략을 고안하는데 고려에 넣어야만 한다.

### 결 론

순수하게 변형된 용어로서, 감염병이란 정상적인 세포 반응을 중단시키거나, 염증을 일으키는 외부에서 획득된 병원균의 핵산과 숙주의 것이 염색체, episome 혹은 세포 밖에서 상호 반응하는 수평 획득 유전질환이다. 다른 숙주와 병원성의 환경 결정인자에 대한 이해와 함께, 숙주와 인간내의 미생물 균총과의 상호작용에 대한 이해를 더 좋게 함으로써 Human Genome Project와 감염병 연구간의 공통점의 중요성이 증가된다. HIV coreceptor를 encoding(CCR-5)하는 유전자내의 변이가 HIV감염에 저항함을 발견했으며, 다른 예는 interferon receptor의 돌연변이 대립유전자를 가진 가족에서 *Mycobacterium avium-intracellulare* 감염에 대해 유전적으로 감수성 있다는 것이다. 이것은 여러 종류의 감염에서 CTL반응 개시 능력의 일반적 감소와 관련이 있기 때문에, 인간에 있어서 이와 같은 대립유전자의 동정은 원대한 의미가 있다. HPV 감염의 유전적 소인은 유전성 피부 질환인 사마귀상 표피이형성이 기저하는 듯 보이며, 이 경우에 유두종바이러스 어떤 아형에 대해 CTL 반응이 분명하게 일어나지 못한다. 이런 반응의 초기 단계가 HPV 감염이 낫는데 중대한 단계로 보인다. 기능이 비슷한 돌연변이가 있는 환자에서는 HPV감염과 관련 자궁경부암이나 다른 암의 발생에 유인이 되는 것이 독특하다. 비교적 흔한 감염병이 이상하게 심한 결과를 보이는 것에 대해 관심을 집중하면, 면역반응의 형성에 있어서 중대한 면역유전학적 인자를 확인할 수 있고, 환자치료와 적절한 방법으로 암의 chemoprevention(어떤 환자에서는 병원균 그 자체를 표적으로)을 재단할 수 있다.

### 참 고 문 헌

Fox BL. Five bugs that bug us. Lab Med 1999;30:578-

- 85.
2. zur Hausen H. *Viruses in human cancers*. *Science* 1991;254:1167-73.
  3. Persing DH, Prendergast FG. *Infection, immunity and cancer*. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:1015-22
  4. Dowsett SA, Archila L, Segreto VA, Gonzalez CR, Silvia A, Vastola KA et al. *Helicobacter pylori infection in indigenous families of Central America: Serostatus and oral and fingernail carriage*. *J Clin Microbiol* 1999;37:2456-60
  5. Feitelson M. *Hepatitis B virus infection and primary hepatocellular carcinoma*. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:275-301
  6. Mahoney FJ. *Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection*. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:351-66