

골수에 발생한 혈관내B대세포림프종에서 Rituximab-CHOP 병용요법으로 치료한 1예

전북대학교 의과대학 내과학교실, 임상의학연구소

이 태 환 · 송 은 기

Intravascular Large B-cell Lymphoma with Bone Marrow Involvement: A Case Successfully Treated with a Rituximab-CHOP Combination Regimen

Tae-Hwan Lee, M.D. and Eun Kee Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Intravascular large B-cell lymphoma is rare and generally fatal. It is defined pathologically by neoplastic proliferation of lymphoid cells within the lumens of capillaries, small veins, and arteries with little or no other parenchymal involvement. The diagnosis can be delayed because of the rarity of the disease and the difficulty of detection in imaging studies, and a suspicious clinical observation is warranted to make the correct diagnosis. Early diagnosis is important because delayed treatment could result in a fatal outcome. We have encountered a case of intravascular large B-cell lymphoma involving only the bone marrow. An early diagnosis was made and the patient was treated with combination chemotherapy and rituximab targeting CD20. The patient went into complete remission after the third cycle of chemotherapy and maintained a disease free state up to 6 months. (*Korean J Hematol* 2006;41:306-310.)

Key Words: Intravascular large B-cell lymphoma, Bone marrow, Rituximab

서 론

혈관내림프종(Intravascular lymphoma)은 혈관 내에 국한된 림프구의 악성증식을 특징으로 하는 질환이다. 주로 중추신경계, 피부, 폐, 신장 등을 침범하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 1959년 Pfleger와 Tappeiner에 의해 보고된 이래 전세계적으로 다수의 증례가 보고되었고,²⁾ 국내에서도 중추신경계,³⁻⁶⁾ 피부,^{7,8)} 폐^{9,10)}를 침범한 사

례들이 보고되었다. 대부분은 B 세포에서 기원하나 드물게 T 세포나 조직구에서 기원하기도 하며 비교적 치명적인 경과를 보이는 것으로 알려져 있다.

최근까지 보고된 혈관내B대세포림프종(Intravascular large B-cell lymphoma)은 비특이적인 임상양상을 보이며 영상검사로 잘 발견이 되지 않아 조기 진단이 어려워 다른 질환으로 오인되었다가 사망 후 부검을 통해 진단되는 경우가 많았다. 국내에서는 주로 중추신경계를 침범한 혈관내B대세포림프종에 대한 보고들

접수 : 2006년 7월 24일, 수정 : 2006년 10월 16일

승인 : 2006년 11월 1일

교신저자 : 송은기, 전북 전주시 덕진구 금암동 산 2-20

☎ 561-180, 전북대학교 의과대학 내과학교실,
임상의학연구소

Tel: 063-250-1245, Fax: 063-254-1609

E-mail: eksong@chonbuk.ac.kr

Correspondence to : Eun Kee Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Research Institute of Clinical
Medicine, Chonbuk National University Medical School

San 2-20, Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea

Tel: +82-63-250-1245, Fax: +82-63-254-1609

E-mail: eksong@chonbuk.ac.kr

이 있었고 골수를 침범하였던 1예가 있었다. 하지만 골수만을 침범하고 다른 부위에서는 질병의 증거가 없고 골수 검사를 통해 확진이 된 예는 아직까지 그 보고가 없었다. 또한 아직까지 국내에서는 rituximab을 이용한 CD20 항체에 대한 표적 치료에 대한 보고가 없다.

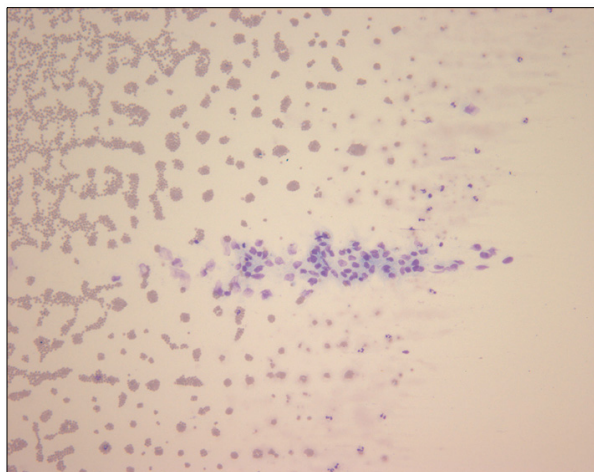


Fig. 1. Peripheral blood smear finding. Cluster of atypical large cells with convoluted nuclei, coarse chromatin, occasional nucleoli and some cytoplasmic vacuoles in the peripheral blood smear (Wright stain, $\times 100$).

저자들은 골수를 침범한 혈관내B대세포림프종을 골수조직검사를 통해 진단하였고 rituximab과 복합항암 화학요법의 병용요법으로 완전관해에 이르고 장기 생존을 한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.



Fig. 2. PET-CT finding. Diffuse hypermetabolic infiltration in the bone marrow of spine suggesting FDG-avid malignancy.

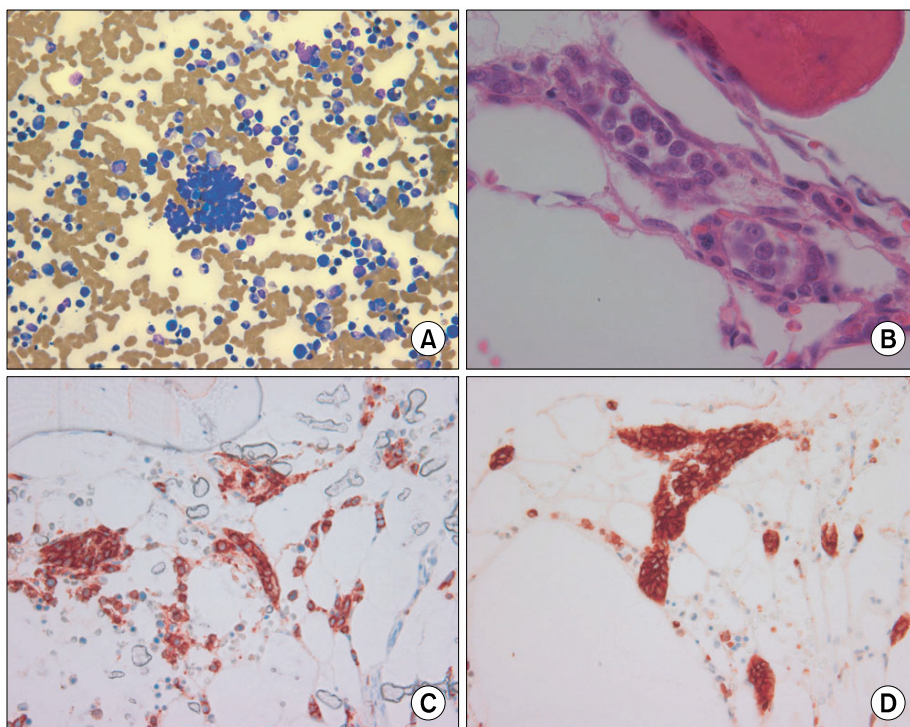


Fig. 3. Bone marrow biopsy. (A) Aspiration smear: tumor cell cluster in the bone marrow smear (Wright stain, $\times 200$). (B) Biopsy section: blood vessels filled with tumor cells which have irregular large nuclei and prominent nucleoli in the bone marrow biopsy (H&E stain, $\times 400$). (C) CD45 (LCA) stain: immunohistochemically, tumor cells show strong positivity for the leukocyte common antigen (CD45) ($\times 400$). (D) CD20 stain: immunohistochemically, tumor cells show strong positivity for the B-cell marker (CD20) ($\times 400$).

증례

환자: 정○○, 66세, 여자

주 소: 발열, 근육통, 오심, 복부 불편감, 전신부종

현병력: 내원 10일 전부터 발열 및 근육통이 발생하였고 개인병원에서 감기약을 복용하였지만 증상의 호전이 없고 발열이 지속되면서 오심, 복부 불편감 및 전신부종이 발생하여 응급실로 내원하였다.

과거력: 30년 전 자궁근종으로 자궁적출술을 받았던 기왕력 이외에 특이 사항은 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 120/80mmHg, 맥박은 104회/분, 호흡 수 20회/분, 체온 38.5°C였다. 내원 이후 10일 동안 계속 38°C를 넘는 발열이 간헐적으로 발생하였다. 환자는 급성 병색이었으며 흉부 청진에서 수포음은 들리지 않았다. 복부 촉진에서 간 종대는 관찰되지 않았지만 비장 종대는 경도로 관찰되었고, 상복부와 우상복부에서 경도의 압통이 있었다. 경부, 서혜부 및 액와 림프절은 촉진되지 않았고, 피부에도 발진은 없었다. 신경학적 검사에서 운동기능과 감각기능의 이상 소견은 없었으며 지각이나 기억 등에서도 이상 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 혈색소 10.9g/dL, 백혈구 7,970/ μ L (호중구 62.7%), 혈소판 61,000/ μ L이었다. 말초혈액도말검사서 백적아구증 반응(leukoerythroblastic reaction) 및 크기가 큰 비정상 형태를 가진 세포들이 군집을 이루고 있는 것이 관찰되었다(Fig. 1). Prothrombin time은 INR 1.24로 약간 증가되어 있었다. 혈청 생화학 검사에서 AST 450IU/L, ALT 94/L, Alkaline phosphatase 460IU/L, 총 빌리루빈 1.2mg/dL, 총 단백 6.6mg/dL, 알부민 3.2mg/dL, BUN 16.2mg/dL, Creatinine 1.7mg/dL, LDH 7,345IU/L이었다. 또한 ESR은 61mm/h, CRP는 84mg/L로 상승해 있었다. 혈액과 소변, 뇌척수액 세균배양검사를 실시하였고 모두 음성 소견이었다. Widal 검사 및 기생충 면역혈청 검사에서도 특이 소견은 없었다. 랩토스피라, 찌르가무시, EBV, CMV, HSV 항체 검사 역시 모두 음성이었다. 뇌척수액 검사에서 세포학적 검사에서 악성이나 감염을 의심할 만한 소견은 없었다.

영상검사 소견: 단순 흉부촬영에서 특이 소견이 없

었고, 전신 뼈 스캔에서도 이상 소견은 관찰되지 않았다. PET-CT상에서 척추골수 부위에서 FDG 섭취가 미만적으로 증가된 소견이 관찰되어 골수침윤이 의심되었다(Fig. 2).

골수조직검사 소견: 흡입 세포검사서 말초혈액도말검사서와 마찬가지로 비정상 종양세포들의 군집이 관찰되었고(Fig. 3A), 골수조직절편 상에서 혈관들이 불규칙한 크기의 큰 핵과 저명한 핵소체를 가진 종양세포로 차 있는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3B). 면역조직염색에서 CD45에 강양성을 보였고(Fig. 3C), CD20에도 강양성을 보였다(Fig. 3D).

기타 검사 소견: 심장초음파 검사상 정상이었다.

치료 및 경과: 내원 3일째 골수검사를 통하여 혈관내 B대세포림프종을 진단하였고, PET-CT를 포함한 영상검사와 뇌척수액 검사 및 심장초음파를 시행하여 침범 부위가 골수에 국한되었음을 확인하였다. 내원 10일째 rituximab과 CHOP(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 병용요법을 시행하였다. 항암제 투여 이후에 발열이 관찰되지 않았고 LDH 수치가 점차 감소하여 치료 시작 10일째 내원 당시의 10분의 1인 715IU/L까지 감소하였다. 또한 더 이상 말초혈액검사에서 백적아구증 반응이 관찰되지 않았다. 1차 항암화학요법 2주째 혈액학적 독성으로 4도의 호중구 감소가 발생하였으나 4일만에 정상으로 회복되었고 발열이나 감염은 없었다. 1차 항암화학요법 이후 AST, ALT은 정상 범위로 감소하였고 3차 항암화학요법 이후 시행한 양측 골수검사서 완전 관해를 확인할 수 있었다. 총 6차의 rituximab과 CHOP 병용요법 이후 현재 6개월째 완전 관해를 유지하면서 추적 관찰 중이다.

고찰

혈관내림프종은 1959년 Pfleger와 Tappeiner에 의해 proliferative angioendotheliosis로 처음 보고된 이후 malignant angioendotheliosis, malignant angioendotheliomatosis, hemangioendotheliosis, angioendotheliomatosis proliferans, intravascular large cell lymphoma 등으로 불려왔다.²⁾ 혈관 내에 세포가 국한되는 특징 때문에 초기에는 혈관내피세포 기원이라고 생각되었으나, 면역학적 표지자 검사를 통해 림프구에서 기원하며 대부분은 B 림프구, 드물게 T 림프구에서 기원함이 확인

되었다.¹¹⁾

혈관내림프종은 여러 기관의 혈관을 침범할 수 있지만 보통의 림프종처럼 초기에는 림프절, 골수, 비장, 간과 같은 림프세망내피계의 침범은 흔하지 않고, 주로 중추신경계와 피부를 침범한다.¹²⁾ 중추신경계를 침범하여 정신활동 저하, 치매, 뇌혈관사고, 발작 등의 신경학적 증상을 보일 수 있으며,³⁾ 피부 병변은 혈관내림프종 환자의 약 3분의 1에서 나타나는데, 하지와 하복부에 호발하고 압통을 동반한 홍반성, 자반성 반이나 구진, 판, 결절 등으로 나타나며 모세혈관확장증이 동반되기도 하고 침범된 하지에 부종이 생길 수도 있다.^{1,13)} 폐를 침범한 경우에는 폐 실질의 침윤이 흉부 엑스선상 발견된다.⁹⁾

본 증례에서는 중추신경계 증상과 피부 증상을 동반하지 않았고, 비특이적인 전신증상만을 보였는데, 혈관내림프종은 흔히 발열, 체중감소, 전신쇠약 등과 같은 비특이적 증상만을 보이는 경우가 있어 혈관염, 감염, 종양, 퇴행성질환 등으로 오인되는 경우가 있고, 많은 경우에서 사후에 조직검사를 통해 진단되었다고 보고되어, 진단상의 어려움과 질환의 치명적인 결과를 보여주었다.^{7,8)} 이 증례에서는 원인을 알 수 없는 발열이 계속되었고 빈혈과 혈소판 감소가 있어 악성 혈액질환을 의심하고 시행한 말초혈액도말검사서 비정상세포들의 군집을 발견하였으며 이어서 시행한 골수 조직검사를 통해 진단에 도달하게 되었다.

혈관내림프종의 진단은 침범된 부위의 조직 검사를 요하며, 본 증례에서와 같이 말초혈액도말검사서 이상 소견이 있는 경우에는 반드시 골수검사가 필요하다고 할 수 있겠다.

환자는 혈청 AST, ALT가 상승해 있고, 특히 LDH가 정상치의 20배 가량으로 매우 상승해 있었다. 혈청 LDH는 병이 상당히 진행된 경우와 폐를 침범한 경우 유의하게 상승하는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 저자들은 항암화학요법 후에 LDH 수치를 추적한 결과 항암요법 후 10일 후에는 처음의 10분의 1 (LDH 715IU/L)로 감소함을 확인할 수 있었다.

국내 문헌에서 보고된 증례를 종합해 보면 B 세포 기원의 혈관내림프종이 5예, T 세포 기원의 혈관내림프종이 2예, 기원을 알 수 없었던 혈관내림프종이 1예로 총 8예가 보고되어 있으며,³⁻¹⁰⁾ 이 중 골수 검사를

시행한 경우는 5예이었고, 1예에서 골수 침범이 확인되었다.⁶⁾ 저자들이 조사한 바에 의하면 골수에만 발생한 혈관내림프종은 아직까지 보고가 없었으며 외국의 경우에도 그 예가 매우 드문 것으로 확인되었다. 또한 혈액탐식증후군(hemophagocytic syndrome)이 동반하는 경우가 있고 이러한 경우 예후가 더욱 불량한 것으로 알려져 있다.

혈관내림프종의 치료는 중등도 또는 고도의 림프종에 준하여 주로 CHOP 등의 항암화학요법을 실시한다. 환자는 종양세포가 CD20 항체 양성으로 rituximab 병용 화학요법을 시행 받았다.

선행 국내 보고들에서 중간 생존기간이 5개월 정도로 예후가 매우 나빴으나, 조기진단하고 적절한 치료가 진행된 예에서는 4차 항암화학요법 치료까지 받은 현재 호전 중인 1예가 있었다.⁵⁾ 이렇듯 혈관내림프종은 매우 경과가 빠르고 예후가 좋지 않으므로 조기 진단 및 빠른 시간 내에 항암치료가 시작되는 것이 중요하다. 조기 진단을 위해서는 불명열 및 LDH의 상승을 보이는 환자에서 신경학적 증상과 피부 병변이 있거나 혹은 없다 하더라도 혈관내림프종의 감별을 염두에 두고 병변부위의 조직검사 및 말초혈액검사, 골수검사 등 적극적인 검사를 하여야 하고, 즉각적인 적절한 치료의 시작이 환자의 예후를 좋게 할 것으로 사료된다. 또한 B세포 기원의 혈관내림프종의 경우 CD20을 표적으로 하는 rituximab의 병용요법이 반응률의 상승 및 생존기간의 연장을 유도할 수 있을 것으로 생각된다.¹⁵⁾

요 약

저자들은 발열, 근육통, 오심, 복부 불편감, 전신부종 등 비특이적 증상이 있고 LDH가 상승한 환자의 말초혈액도말검사서 백적아구증 반응이 관찰되어 골수 검사를 시행하고 이를 통해 혈관내B대세포림프종을 조기 진단하였다.

아직까지 국내에서 골수에 국한되어 보고된 혈관내림프종은 없었고, 비교적 치명적으로 알려진 이 질환에 대해 조기에 진단이 이루어짐에 따라 rituximab을 포함한 항암화학요법을 시행하여 완전관해 및 장기 생존을 유도한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Stroup RM, Sheibani K, Moncada A, Purdy LJ, Battifora H. Angiotropic (intravascular) large cell lymphoma: a clinicopathologic study of seven cases with unique clinical presentations. *Cancer* 1990;66: 1781-8.
- 2) Pfleger L, Tappeiner J. Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der cutanen Blutgefasse. *Hautarzt* 1959;10:359-63.
- 3) Han BI, Bae MC, Hong JM, Huh K, Han JH. Intravascular lymphomatosis in central nervous system. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:413-6.
- 4) Park HD, Park J, Kim SH, Kim J, Kim HT, Kim MH, et al. Intravascular lymphomatosis presenting as demyelinating disease: a case report. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:535-8.
- 5) Park BB, Kim KH, Son JS, et al. Intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin with peripheral polyneuropathy. *Infection and Chemotherapy* 2003;35:355-9.
- 6) Kim JS, Kim TY, Sun JM, et al. Intracranial relapses of intravascular large B-cell lymphoma after completion of CHOP chemotherapy. *Korean J Hematol* 2004;39:177-81.
- 7) Kim CS, Park YT, Park TH, Yoo JH, Kim KJ. A case of intravascular large B cell lymphoma. *Korean J Dermatol* 2004;42:223-5.
- 8) Lee SI, Kim WS, Lee J, et al. Two cases of intravascular lymphomatosis. *Korean J Hematol* 2002;37: 138-42.
- 9) Park SJ, Bae SS, Cheon EM, et al. A case of pulmonary intravascular lymphomatosis. *Tuberc Respiratory Dis* 1997;44:1390-5.
- 10) Suh CH, Kim SK, Shin DH, Chung KY. Intravascular lymphomatosis of the T cell type presenting as interstitial lung disease-a case report. *J Korean Med Sci* 1997;12:457-60.
- 11) Ponzoni M, Arrigoni G, Gould VE, et al. Lack of CD29 (beta1 integrin) and CD54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. *Hum Pathol* 2000;31:220-6.
- 12) Cheng FY, Tsui WM, Yeung WT, Ip LS, Ng CS. Intravascular lymphomatosis: a case presenting with encephalomyelitis and reactive haemophagocytic syndrome diagnosed by renal biopsy. *Histopathology* 1997;31:552-4.
- 13) Berger TG, Dawson NA. Angioendotheliomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:407-12.
- 14) Asagoe K, Fujimoto W, Yoshino T, et al. Intravascular lymphomatosis of the skin as a manifestation of recurrent B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(2 Suppl):S1-4.
- 15) Bouzani M, Karmiris T, Rontogianni D, et al. Disseminated intravascular B-cell lymphoma: clinicopathological features and outcome of three cases treated with anthracycline-based immunochemotherapy. *Oncologist* 2006;11:923-8.