

□ 증 례 □

전신성 홍반성 낭창에 동반된 기관지-관련 림프양 조직의 원발성 폐 림프종 1례

대구파티마병원 호흡기내과, 해부병리과*, 흉부외과**

김성규, 김연재, 도윤경, 유경술,
이병기, 김원호, 김익수*, 허동명**

= Abstract =

**A Case of Primary Pulmonary Lymphoma of Bronchus-Associated
Lymphoid Tissue associated with Systemic Lupus Erythematosus**

**Seong Kyu Kim, M.D., Yeon Jae Kim, M.D., Yun Kyung Do, M.D.,
Kuong Sul Yu, M.D., Byung Ki Lee, M.D., Won Ho Kim, M.D.,
Ik Su Kim, M.D.*, Dong Myung Huh, M.D.****

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Department of Pathology,
Department of Thoracic Surgery**, Fatima Hospital, Taegu, Korea*

A primary pulmonary malignant lymphoma is a rare disease. It is thought to be a category of non-Hodgkin's lymphoma arising from the bronchous-associated lymphoid tissue (BALT). The majority of primary pulmonary lymphomas are low-grade, small B-cell lymphomas, which are associated with Sjögren's syndrome and similar autoimmune disorders. A case of primary pulmonary low-grade B-cell lymphoma arising from the BALT was encountered in a patient with systemic lupus erythematosus.

A 54-year-old man was admitted to the hospital for the evaluation of left pleuritic chest pain and multiple joint pain in both hands. Serologic tests for collagen vascular disease were performed. The results of ANA and anti-ds-DNA were all positive. The computed tomography of the chest showed patchy consolidations in the left lower lobe with a pleural effusion and a video-assisted thoracoscopic biopsy was performed.

Address for correspondence :

Yeon Jae Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Fatima Hospital

Shinam Dong, Dong-Ku, Taegu, Korea

Phone : 053-940-7462 Fax : 053-954-7417 E-mail : persimmonkim@lycos.co.kr

Here we report a case of a low-grade B-cell lymphoma of BALT in a patient with systemic lupus erythematosus with a review of the relevant literatures. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 76-85)

Key words : Lymphoma, bronchus-associated lymphoid tissue, systemic lupus erythematosus

서 론

기관지-관련 림프양 조직(bronchus-associated lymphoid tissue, BALT)은 실험용 쥐나 토끼 등의 동물에서 흡입된 항원에 대한 국소면역반응의 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으나^{1,2}, 정상적인 사람의 폐에서는 관찰되지 않고 병적상태의 폐에서 관찰된다². 발생기전은 정확하게 규명되어 있지 않으나, 호흡기계에 대한 미생물 또는 항원의 만성적인 자극 및 지속적인 감염 그리고 전신적 면역학적 이상이 관계가 있다고 하며, 동반된 질환으로는 만성 과민성 폐장염, 미만성 범발성 세기관지염, 그리고 자가면역질환 등이 보고되어 있다³⁻⁵. 특히 BALT에서 발생한 원발성 폐 림프종(이하 'BALT 림프종'이라함)은 점막-관련림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)에서 기원한 B-세포 림프종의 일부분으로 쇼그렌씨 증후군(Sjögren's syndrome), 류마티스 관절염과 같은 자가 면역질환과 관계가 많은 것으로 알려져 있으나^{4,5} 본 증례와 같이 전신성 홍반성 낭창에서 BALT 림프종의 발생에 대한 보고는 없었으며, 국내에서도 BALT 림프종에 대한 보고가 산발적으로 있었으나⁶⁻⁸, 자가면역질환과의 관계에 대한 명확한 언급은 없다.

저자들은 홍맥유출을 동반한 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus)환자에서 흉강경에 의한 폐생검으로 BALT 림프종이 동반된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○○, 남자, 54세

주 소 : 1개월간 지속되는 좌측 흉막성 통증

현병력 : 평소 건강하였으나, 내원 1개월전부터 좌측 흉막성의 통증과 경한 호흡곤란이 발생하였으며 양측 손의 근위지절간 부위를 포함한 다발성 관절통이 동반되었다. 발열 및 체중감소 등은 없었으며 특별한 검사나 치료없이 지내다가 상기증상이 악화되어 외래 통해 입원하였다.

과거력 : 20년전 폐결핵으로 진단받고 치료후 완치판정 받음.

가족력 : 특이 사항 없음.

개인력 : 음주와 흡연력 없음.

이학적 소견 : 만성 병색이었으며 활력징후는 혈압 150/90 mmHg, 맥박 분당 60회, 호흡수 분당 18회, 체온 36.0℃였다. 두경부와 안면부 진찰상 종괴나 안구돌출, 경정맥 확장 소견은 없었다. 흉부 청진상 좌측하폐야의 호흡음이 감소되었으며 촉진시 경한 압통을 동반하였다. 복부진찰상 간 및 비장의 비대나 사지의 부종 등은 관찰되지 않았고 경부, 액와부 그리고 대퇴부의 림프절은 촉진되지 않았다.

검사실 소견 : 입원직후 실시한 말초혈액 검사에서 백혈구 3,220/mm³ (호중구 40.5%, 림프구 50.9%, 단핵구 5.5%, 호산구 2.1%), 혈색소 10.2 mg/dl, 혈소판 165,000/mm³이었다. 혈청 전해질 및 생화학 검사는 정상이었고 동맥혈 가스 검사상 pH 7.426, PaCO₂ 36.1 mmHg, PaO₂ 85.5 mmHg, HCO₃⁻ 23.9 mmol/L, SaO₂ 96.8%(room air)이었으며 B형 간염에 대한 검사에서 항원과 항체 모두 음성이었다. 홍맥유출액 천자상 RA factor 124.1 U/ml (11.13-24.53), ADA 46.4 IU/L (4.3-20.3), ANA 양성, LE cell 음성, 그리고 C3 및 C4는 각각 37.9 mg/dl (86-160), 9.0 mg/dl (17-45)이었고, 그람

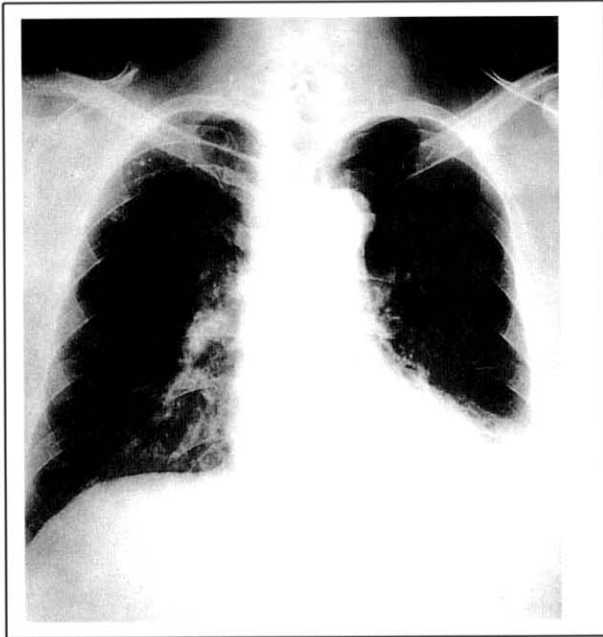


Fig. 1. Posteroanterior roentgenogram of the chest demonstrating an infiltration of the lower lobe of the left lung and pleural effusion. The film shows several scattered nodule with fine calcified nidus, which is diagnostic of healed pulmonary tuberculosis.

염색, 항산성균 도말검사 및 배양검사는 음성이었으며 세포진검사에도 특이소견이 없었다. 혈청 면역학적 검사상 anti-histone dimer Ab가 32.9, ANA (homogeneous type) 역가가 1:160, anti-ds-DNA (IgG)가 50 (0-25)으로 높게 측정되었으며 anti-Smith (Smith) Ab는 음성이었다. 폐기능 검사상 FEV₁/FVC 79%, FEV₁ 2.27 L (64% pred), FVC 2.87 L (58% pred)로 제한성 환기장애를 보였다.

방사선학적 소견 : 단순 흉부 사진상 좌측 늑골흉막각(costophrenic angle)의 둔화로 흉막 유출액 소견이 관찰되었으며 (Fig. 1), 고해상도 흉부 전산화 단층촬영에서는 양측 폐에 미만성의 석회화된 소결절과 좌폐 하엽에 반상의 경화(patchy consolidation) 및 흉막 유출소견이었다 (Fig. 2).

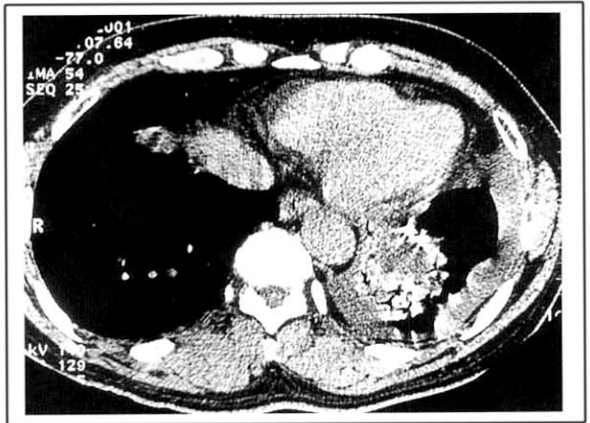


Fig. 2. High-resolution computerized tomography demonstrates the left pleural effusion and fissural effusion associated with patchy parenchymal consolidation of the left lower lobe. No evidence of lymph node enlargement is visible.

기관지내시경 소견 : 특이 소견 없음.

VATS 및 병리학적 소견 : 좌측 여덟 번째 늑간을 통하여 흉강경을 삽입한후에 0.5 cm×0.5 cm 크기의 벽측흉막을 절제생검하였고, 좌하엽병변의 가장자리 폐실질을 설상절제하였다. 흉막조직의 광학현미경 소견은 비특이적 염증소견이었고, 폐실질의 조직소견은 석회화된 섬유성 소결절 주변으로 림프구와 형질세포의 심한 침윤과 주위 혈관 및 일부 간질의 비후가 관찰되었으며 기관세지와 초자화결절(hyalinized nodule) 주변으로 밀집된 림프구의 침윤이 관찰되었다 (Fig. 3-a). 기관지 상피내로 침윤소견을 보이는 림프구는 세포 중심에 위치한 핵과 투명한 세포질이 특징적이었으며 (Fig. 3-b), 결핵을 시사하는 건락괴사나 육아종은 관찰되지 않았고 항산성균염색에 음성이었다. 면역조직화학염색상 CD20 양성, CD3 음성, kappa light chain 음성, lambda light chain에서 국소적으로 양성이었다. cytokeratin은 상피세포에서는 양성이었으나 CD20에 양성을 보였던 림프구에서는 음성이었으며, bcl-2, cyclin D, CD23, CD10 에는 음성이었다 (Fig. 4 a-f).

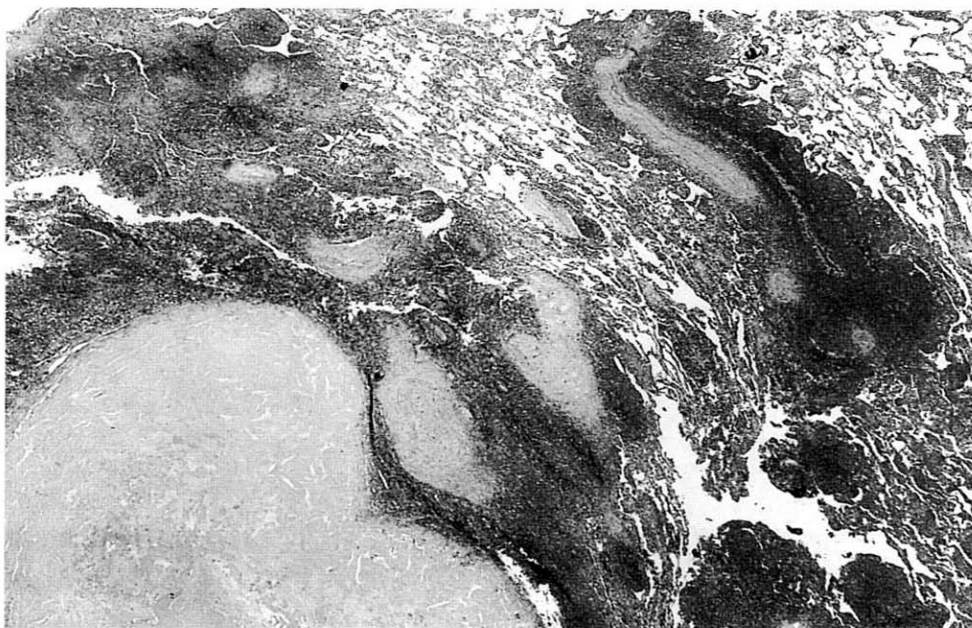


Fig. 3-a. Dense lymphoid infiltration is present in association with hyalinized nodule and bronchiolar tree.

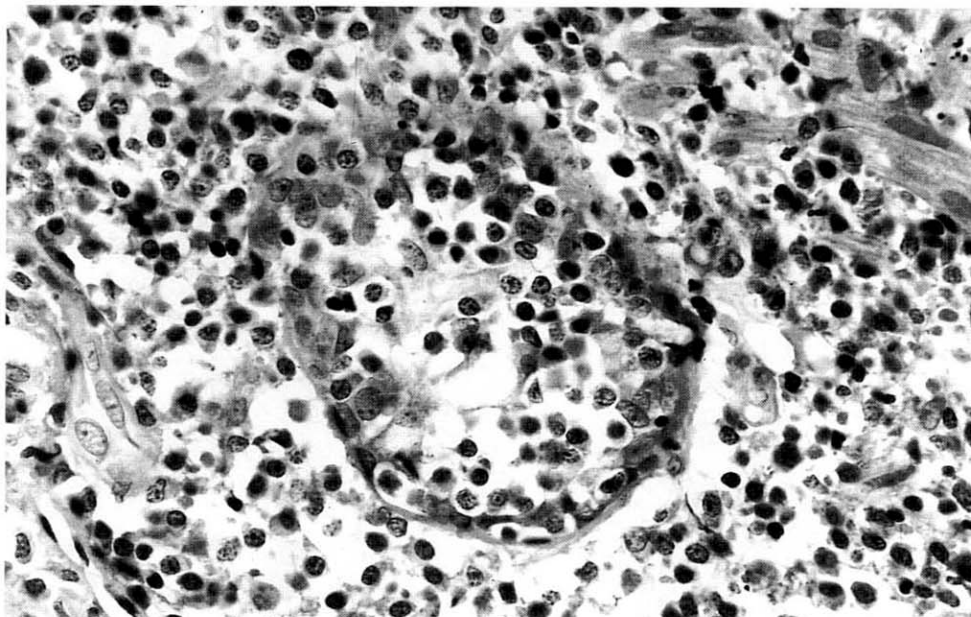


Fig. 3-b. There is lymphoepithelial lesion with infiltration of lymphoid cells into bronchiolar epithelium. These cells are characterized by centrally located nuclei and clear appearance of the cytoplasm.

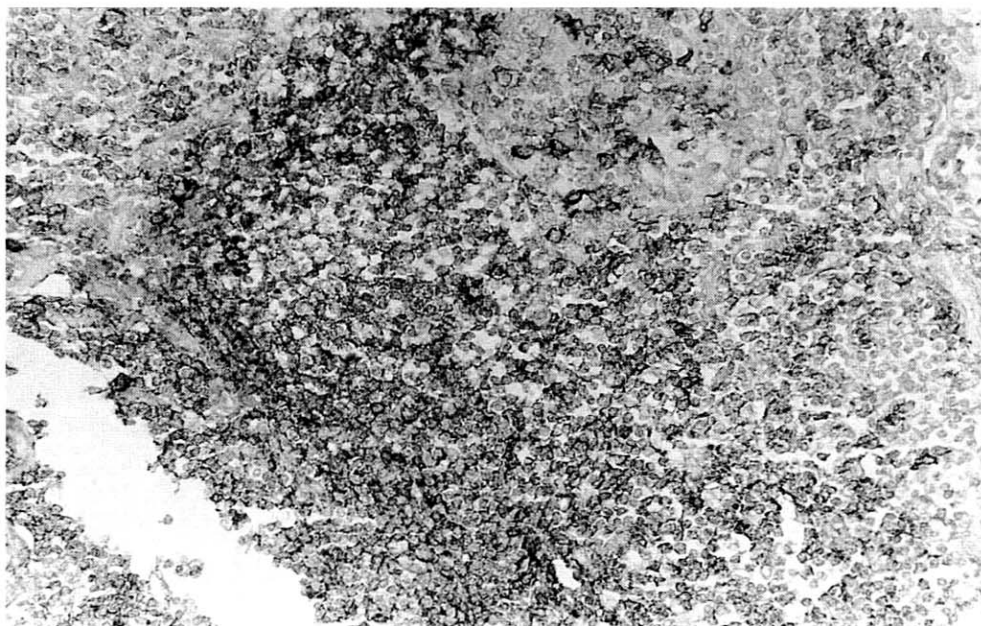


Fig. 4-a. Immunohistochemical stain for CD20. Tumor cells are diffusely strong positive.

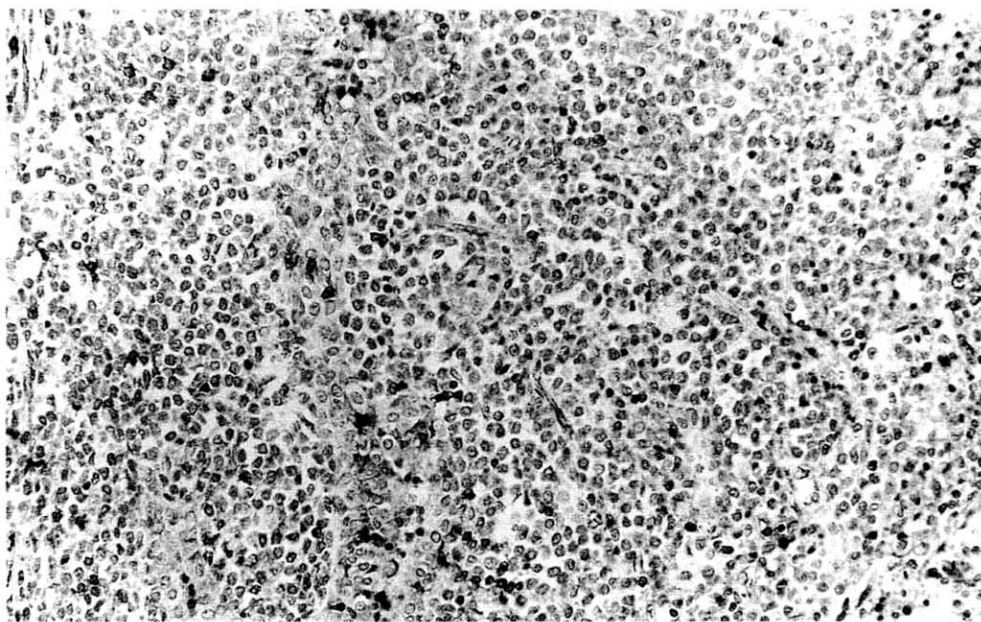


Fig. 4-b. Immunohistochemical stain for CD3. A few non-neoplastic T cells are scattered.

— A case of primary pulmonary lymphoma of bronchus-associated lymphoid —

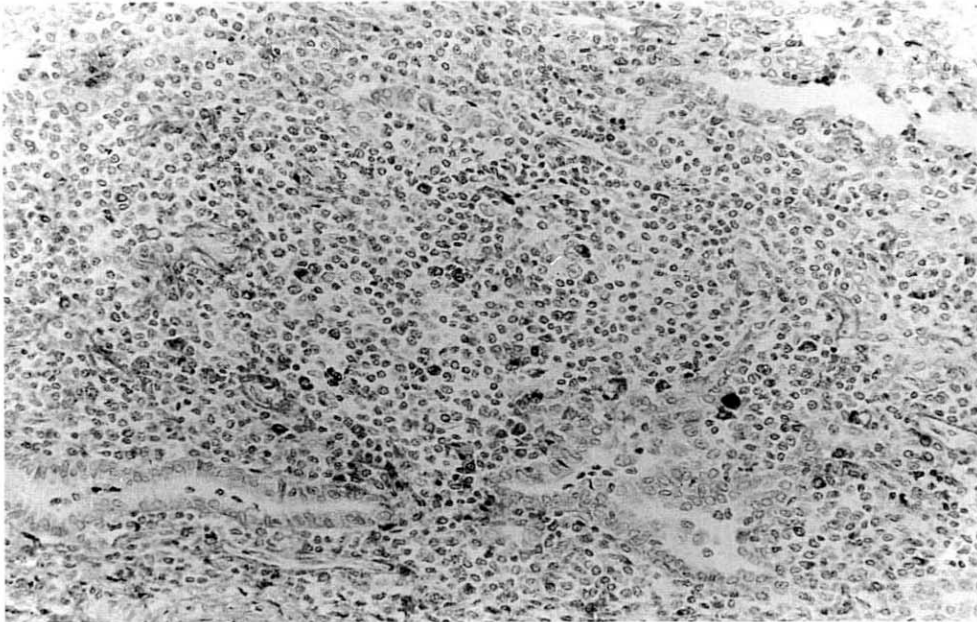


Fig. 4-c. Immunohistochemical stain for lambda light chain. Some positive cells are noted.

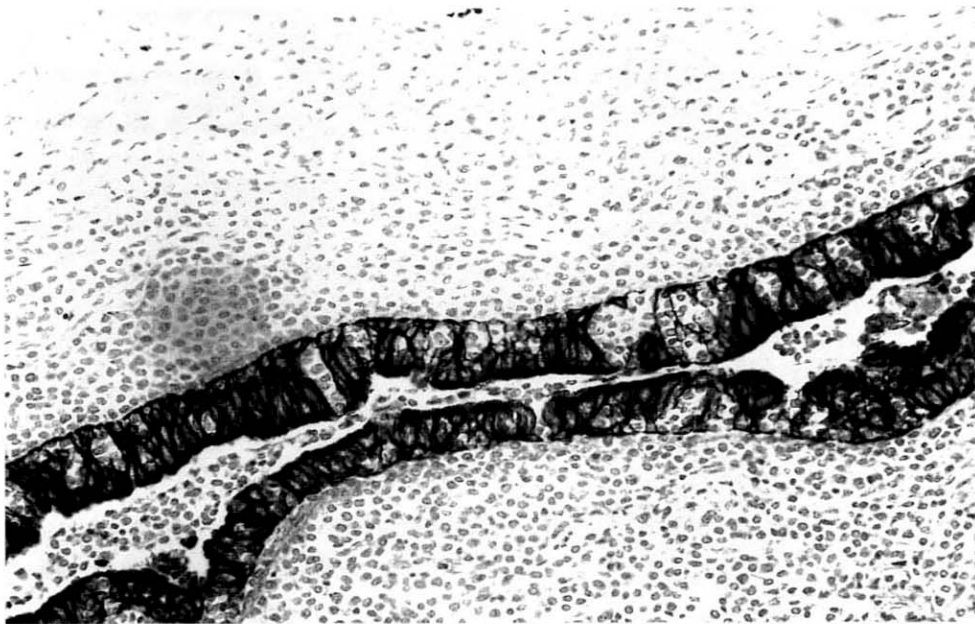


Fig. 4-d. Immunohistochemical stain for anti-pancytokeratin. The bronchiolar epithelium is strong positive. But lymphoid aggregates which are positive at CD20 are negative.

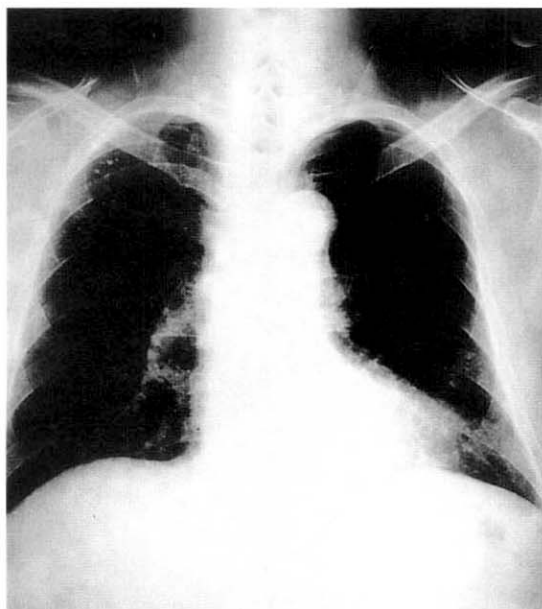


Fig. 5. Posteroanterior roentgenogram of the chest shows much improving change of previous parenchymal infiltration of left lower lobe and pleural effusion.

경과 및 치료 : 다발성 관절통, 장막염(serositis), 백혈구 감소증, 항핵항체 양성, anti-ds-DNA의 증가 등 11개의 진단기준 가운데 4개 이상이 만족되어 전신성 홍반성 낭창으로 진단하였으며, 치료로 부신피질호르몬(prednisolone, 1 mg/kg)을 투여하였다. 좌측 흉막 동통 및 호흡곤란 등의 주관적인 증상이 호전되어 퇴원하였으며, 퇴원 후 폐실질의 생검조직에서 저등급의 BALT 림프종으로 확진되었다. 외래에서 촬영한 흉부 방사선 사진상 흉막유출소견의 호전과 (Fig. 5) 함께 양호한 임상경과를 보이고 있어 현재 부신피질호르몬을 감량하면서 경과관찰중에 있다.

고 찰

BALT 기원의 원발성 폐 림프종은 점막-관련 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)에서 기인한 림프절외(extranodal) 림프종의 한 아

류로서 모든 림프절의 림프종의 3-4%를 차지한다⁹. MALT 림프종은 1983년 Isaacson 등이 위장관계의 원발성 림프종 2예의 면역조직화학적 고찰에서 처음으로 점막-관련림프조직에서 발생한 B-세포 림프종으로 제시되었으며¹⁰, 현재는 비호지킨스 림프종의 B-세포 림프종 가운데 림프절의 연변 B-세포 림프종(extranodal marginal zone B cell lymphoma)으로 분류되어 있다. 이러한 림프절의 림프종은 침샘, 결막, 갑상선, 안구, 폐, 유방, 신장, 방광, 피부, 간 등 점막이 있는 신체의 어디에서나 발생할 수 있으며, 호발부위는 위장관계이고 이외의 장기로는 폐, 안와에서 많이 발생한다고 한다^{8,10}.

BALT 림프종의 병인론은 확실하지 않으나 지속적인 항원의 자극에 의해 증식과정에 있는 B 세포에 변이를 유발하므로써 발생하는 것으로 생각하고 있다. 즉 *Helicobacter pylori* 균의 감염동안에 B-세포에 대한 지속적인 *Helicobacter* 항원의 자극이 위장관계 MALT 림프종의 병인으로 추정되는 것과 같이 다른 신체부위에서도 이와 비슷한 병인에 의해 발생하는 것으로 생각되나 각 장기에서 원인항원이 정확히 밝혀져 있지 않은 상태이다. 또한 자가면역질환이 MALT 림프종과 관련이 높은 것으로 알려져 있는데, 타액선의 경우 쇼그렌 증후군, 갑상선의 경우 하시모토 갑상선염이 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다^{8,11}. 자가면역질환 가운데 쇼그렌 증후군 및 류마티스 관절염에서 BALT가 보고된 바 있어^{4,5} 이와같은 질환에서 BALT 림프종이 발생할 수 있으나 본 증례와 같이 전신성 홍반성 낭창에서 BALT 및 BALT 림프종의 발생에 대한 보고는 없는 것 같다.

한편 원발성 폐 림프종은 1983년 Koss 등에 의하여 첫째, 흉막을 포함한 폐 혹은 폐와 주위 국소 림프절을 침범하는 림프성 병변이 있고, 둘째, 종격동에서 폐로 이어지는 병변이 없으며, 셋째, 진단 당시 림프종의 기왕력이 없고 임상적으로나 병리학적으로 흉곽의 종양의 증거가 없는 경우 등의 확립된 진단기준이 제시되었으며¹², 저자들의 증례에서도 Koss 등의 진단근거에 부합되는 소견이었다. 이와같은 원발성 폐

림프종은 모든 원발성 폐종양의 1%미만을 차지하며 대부분이 BALT에서 발생한 비호지킨스 림프종의 B-세포 림프종이다. 원발성 폐 비호지킨스 림프종은 1) BALT 기원의 저등급 소 B-세포 림프종(low-grade, small B-cell lymphomas), 2) 고등급 대 B-세포 림프종(high-grade, large B-cell lymphomas), 3) 혈관중심 림프종(angiocentric lymphoma)으로 크게 분류되며, 이 가운데 BALT기원의 저등급 소 B-세포 림프종이 75-90%를 차지한다^{11,13}. 이와같은 저등급의 원발성 폐 림프종은 무증상인 경우가 많고 임상적인 경과 및 병리학적 소견이 매우 양호하여 처음에는 Saltzstein에 의해 가성림프종(pseudolymphoma)으로 명명되기도 하였으나¹⁴, 면역조직화학염색법 및 면역유전학적검사의 발달로 단일클론의 B 세포가 존재함에 따라 종양성병변으로 인식하게 되었다.

BALT 림프종은 남녀모두 25-85세 사이에 올 수 있으며 50대에 발병빈도가 가장 높다. 환자들의 50%정도가 무증상이며 증상이 있어도 기침, 경한 호흡곤란 등의 비특이적인 호흡기증상이 많아 흉부 방사선촬영에서 우연히 발견되는 예가 많고 생검을 통한 조직진단이나 병리조직학적 확인에 앞서 수년동안 비정상 흉부 방사선 소견을 가지기도 한다. 반면에 고등급의 B-세포 림프종은 호흡기증상과 함께 발열, 체중감소, 발한 등의 전신증상이 나타날 수 있다^{7,11,13}. 본 증례는 54세의 남자로서 악화되는 흉막성 통증으로 내원하였는데, 이와같은 증상은 BALT 림프종보다는 전신성 홍반성 낭창으로 인한 흉막염때문인 것으로 생각되며, 결국 본 증례에서의 BALT 림프종도 흉막삼출의 원인규명과정에서 우연히 발견된 경우였다. 본 질환의 흉부방사선사진소견은 미만성 침윤, 다발성 결절, 또는 흉막유출 등이 다양하게 나타날 수 있으며 흉부 전산화단층촬영은 공기-기관지음영을 동반한 폐경화소견이 가장 흔하다고 한다^{13,15}. 저자들의 증례에서 단순 흉부 사진상 좌측 늑골흉막각의 둔화로 흉막유출의 소견이었으며, 고해상 흉부전산화단층촬영에서는 좌하엽에 단순흉부사진에서 흉막유출로 인해 관

찰되지 않았던 반상의 폐경화(patchy consolidation)소견이 동반되었다. 흉막유출액 천자상 항핵항체가 양성이었고 흉막생검조직에서 비특이적 염증소견인 것으로 보아 증례의 흉막유출은 전신성 홍반성 낭창에 의한 흉막염때문이며 BALT 림프종과는 무관한 것으로 생각되었다.

저등급 BALT 림프종의 병리조직학적인 소견은 반응성 여포(reactive follicle)의 연변에 작은 중심세포양 림프구(small centrocyte-like lymphocyte), 또는 세포질이 풍부한 단세포양(monocytoid) B-세포의 증식이 특징적이며, 이들 세포들은 기관지 또는 기관세지의 상피내로 침윤하여 림프상피병변을 형성한다^{7,11,13}. 증례에서도 이와 유사한 조직소견이었으며, 동반된 초양화 육아종(hyalinized granuloma)은 과거 폐결핵의 병력으로 보아 이와 관계된 비특이적인 소견으로 생각된다. 면역조직화학염색검사상 밀집된 림프구에서 CD20 양성, CD3 음성, 그리고 Igλ가 국소적으로 양성이었으며, cytokeratin이 상피세포에서는 양성이었으나 CD20에 양성을 보였던 림프구에서는 음성으로 림프상피병변이 저명하게 관찰되어 B-세포에서 기인한 저등급의 BALT 림프종으로 진단할 수 있었다.

전신성 홍반성 낭창은 자가면역질환의 하나로 신체의 모든 장기를 침범할 수 있어 임상경과 및 예후가 매우 다양하다. 폐를 침범하는 경우는 흉막염이 가장 흔하며, 미만성 폐질환, 미만성 폐포 출혈, 폐 위축 증후군(shrinking lung syndrome), 그리고 폐고혈압 등이 올 수 있다. 자가면역질환 가운데 쇼그렌 증후군에서 원발성 폐 림프종과 관계가 많다고 하며⁵, 이러한 쇼그렌 증후군은 원발성보다는 교원성 질환에 속 발되는 경우가 많은 것으로 봐서 전신성 홍반성 낭창에서 BALT 림프종의 발생도 가능 할 것으로 생각이 되나 문헌상 보고는 없는 것 같다. 저자들의 증례는 진단기준가운데 4개가 만족되어 전신성 홍반성 낭창으로 진단하였으며, 안구 및 구강 건조증 등의 쇼그렌 증후군에 대한 증상은 관찰되지 않아 쇼그렌 증후군과는 무관하게 전신성 홍반성 낭창에 동반된 BALT 림

프종으로 생각된다.

BALT 림프종의 예후는 주 세포형과 병기에 따라 결정된다. 그리고 고등급을 시사하는 발열, 체중감소, 발한 등의 전신증상이 동반된 경우는 예후가 비교적 나쁘며, 일반적으로 전신증상이 동반되지 않은 B 세포 림프종의 경우 5년 생존율이 84 %로 양호한 것으로 알려져 있다. 국소부위에 국한된 종양인 경우는 수술 단독만으로도 치료가 가능하나 수술이 불가능하거나 전신증상이 동반되는 경우는 항암화학요법이나 방사선치료가 적용이 될 수 있다. 그러나 현재까지 어떠한 치료가 가장 효과적인지에 대해서는 확실하지는 않으며, 일부에서는 심각한 전신 증상이 없는 경우에 조기의 치료가 생존율을 증가시킨다는 증거가 없기 때문에 적극적인 치료를 보류하는 경우도 있다^{7,11,13,14}. 본 증례의 경우는 전신성 홍반성 낭창으로 인한 홍막염의 원인규명과정에서 우연히 발견된 경우로 홍막염과는 무관하게 좌하엽에 국한된 림프종이었으며 임상적인 경과 및 병리학적 소견이 매우 양호하여 기저질환을 치료하면서 경과관찰 중이다.

요 약

BALT 림프종은 대부분 비호지킨스 림프종의 저등급의 B-세포 림프종으로서 쇼그렌증 증후군 및 류마티스 관절염 등과 같은 자가면역질환과 관계가 있다고 알려져 있으나 전신성 홍반성 낭창에서 BALT 림프종의 발생에 대한 보고는 없는 것 같다. 저자들은 홍막성 통증을 주소로 내원한 54세 남자환자에서 전신성 홍반성 낭창으로 인한 홍막염의 원인규명과정에서 진단된 BALT 림프종에 대하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Bienenstock J, Johnston N, Perey D : Bronchial lymphoid tissue 2. Functional characteristics. Lab Invest 1973;28:693-8
2. Meuwissen HJ, Hussian M : Bronchial-associated lymphoid tissue in human lung : correlation of hyperplasia with chronic pulmonary disease. Clin Immunol Immunopathol 1982;23:548-61
3. Suda T, Chida K, Hayakawa H, Imokawa S, Iwata M, Nakamura H, et al : Development of Bronchus-associated Lymphoid Tissue in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Chest 1999;115:357-63
4. Sato A, Hayakawa H, Uchiyama H, Chida K : Cellular distribution of bronchus-associated lymphoid tissue in rheumatoid arthritis. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1903-7
5. Strimlan CV, Rosenow EC III, Divertie MB, Harrison EG : Pulmonary manifestation of Sjogren's syndrome. Chest 1976;70:354-61
6. 김형우, 선희경, 진성림, 김준희, 염호기, 김예희 : 기관에서 발견된 악성 림프종 1례. 결핵 및 호흡기 질환 1998;45:1067-72
7. 김양기, 김철, 전진, 전기원, 김동원, 이동화 등 : 양측화 고형질화 음영을 보인 무증상의 기관지-관련 림프양 조직의 저등급 B-세포 원발성 폐 림프종 1례. 결핵 및 호흡기 질환 1998;45:1073-81
8. 오성용, 김원석, 김지향, 송서영, 김기영, 남은미 등 : 위(胃)이의 장기에 분포한 MALT 림프종의 임상상. 대한내과학회지 2000;59:261-7
9. Addis BJ, Hyjek E, Isaacs PC : Primary pulmonary lymphoma : a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. Histopathology 1988;13:1-17
10. Isaacson P, Wright DH : Malignant lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid tissue : A distinctive Type of B-cell Lymphoma. Cancer 1983;52:1410-6
11. Luce JA. 47. Lymphoma, lymphoproliferative diseases, and other primary malignant tumors. In :

- Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey HA, editors. Textbook of Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders CO.;2000. p. 1453-68
12. Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW, Wehunt WD, Lazarus AA : non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung. Hum Pathol 1983; 14:1024-38
13. Pietra GC, Salhany KE : Chapter 118. Lymphoproliferative and hematologic diseases involving the lung. In : Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York : McGraw-Hill;1998. p. 1861-79
14. Saltzstein SL : Pulmonary malignant lymphomas : Classification, therapy and prognosis. Cancer 1963;16:928-55
15. DK Lee, JG Im, KS Lee, JS Lee, JB Seo, JM Goo, et al : B-cell Lymphoma of Bronchus-Associated Lymphoid tissue(BALT) : CT Features in 10 Patients. J Comput Assist Tomogr 2000;24: 30-4
-