

□ 증 례 □

폐간질을 침범한 다발성형 Castleman씨 병

고려대학교 의과대학, 방사선과학교실¹, 병리학교실², 내과학교실

이소라, 김재형, 이순영, 권영환, 이상엽, 서정경,
조재연, 심재정, 강은영¹, 인광호, 김한겸², 유세화, 강경호

= Abstract =

Castleman's Disease of the Lung

So Ra Lee, M.D., Je Hyeong Kim, M.D., Seun Young Lee, M.D., Young Hwan Kwon, M.D.,
Sang Youb Lee, M.D., Jung Kyung Suh, M.D., Jae Yun Cho, M.D., Jae Jeong Shim, M.D.,
Eun Young Kang, M.D.,¹ Kwang Ho In, M.D., Han Gyum Kim, M. D.,²
Se Hwa Yoo, M.D., Kyung Ho Kang, M.D.

Department of Radiology¹, Pathology², Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Castleman's disease is uncommon lymphoproliferative disorder as giant lymph node hyperplasia and angiofollicular lymph node hyperplasia. Multicentric variant of Castleman's disease, plasma cell type has been described that has more generalized lymph node involvement as well as involvement of other organ systems than localized type. Multicentric plasma cell type is frequently accompanied by systemic manifestations, such as weight loss, lowgrade fever and weakness. But the reported cases of pulmonary parenchymal involvement are rare and have almost consisted of hyalinized granuloma adjacent to a bronchus. We report a patient with Castleman's disease of the lung, pathologically proven interstitial pulmonary involvement.

Key words : Castleman's disease, lung

서 론

Castleman씨 병은 임파절 증식과 혈관여포 임파절증식인 양성 임파절 비후로서 1956년 Castleman등¹⁾이 종격동내에서 흉선종을 닮은 양성 거대 임파절 비후 13예를 처음 보고한 이래 여러 장기에서 드물게 발견되는 임파절 증식증으로 알려져 있다. Castleman씨 병은 benign giant lymphoma, lymph

node hamartoma, angiomatous lymphoid hamartoma, follicular lymphoreticuloma, giant lymph node hyperplasia, angiofollicular lymph node hyperplasia등으로 다양하게 불리는 질환이다^{1, 2)}. 대부분의 환자는 증상없이 우연히 발견되는 경우가 많으며, 주로 종격동의 임파절에서 발병되는 것으로 보고되어 있다. 조직학적으로는 초자질 혈관형(hyaline vascular type)과 형질 세포형(plasma

cell type)이 있으며, 임상적으로는 종격동에 국한되는 국소적형(localized type)과 말초부와 전신에 분포하는 다발성형(multicentric type)으로 나눌 수 있다^{2~5)}. 다발성형은 전신증상을 많이 동반하며, 임파절의 다발성 비후를 가져오며, 임파절 이외의 장기를 침범하여 비장과 간장의 종대, 피부발진, 신경학적 이상을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 다발성형은 B cell neoplasm, POEM 증후군, 다발성 골수증과도 감별을 요하는 질환이지만 이러한 질환으로도 진행하는 것으로 알려져 있다³⁾. 폐장의 침범은 드물게 보고가 되고 있으며 주로 폐쇄성 세기관지염(bronchiolitis obliterans)과 반복되는 흉수를 일으키는 것으로 알려져 있다^{13~15)}. 그러나 폐간질의 침범은 1996년

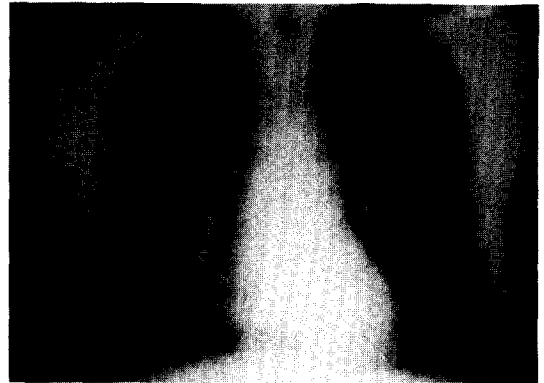


Fig. 1. Posteroanterior chest radiograph shows moderate bilateral reticulonodular infiltrate

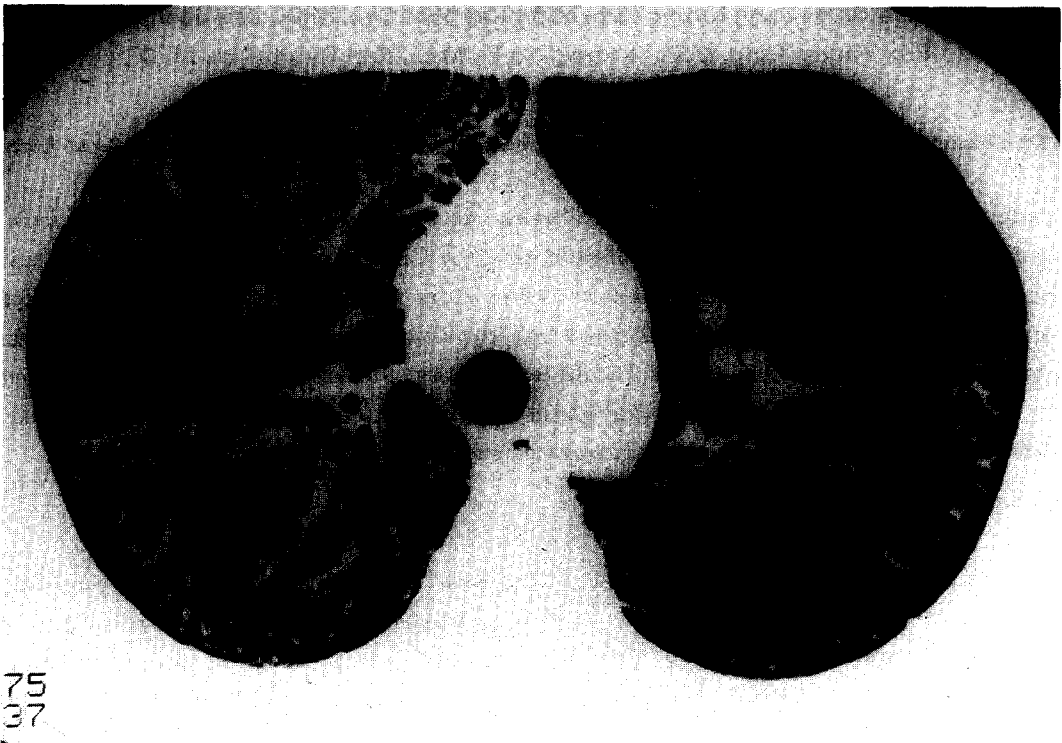


Fig. 2. High resolution CT scan shows thickening of peribronchovascular interstitium and linear and small nodular opacities

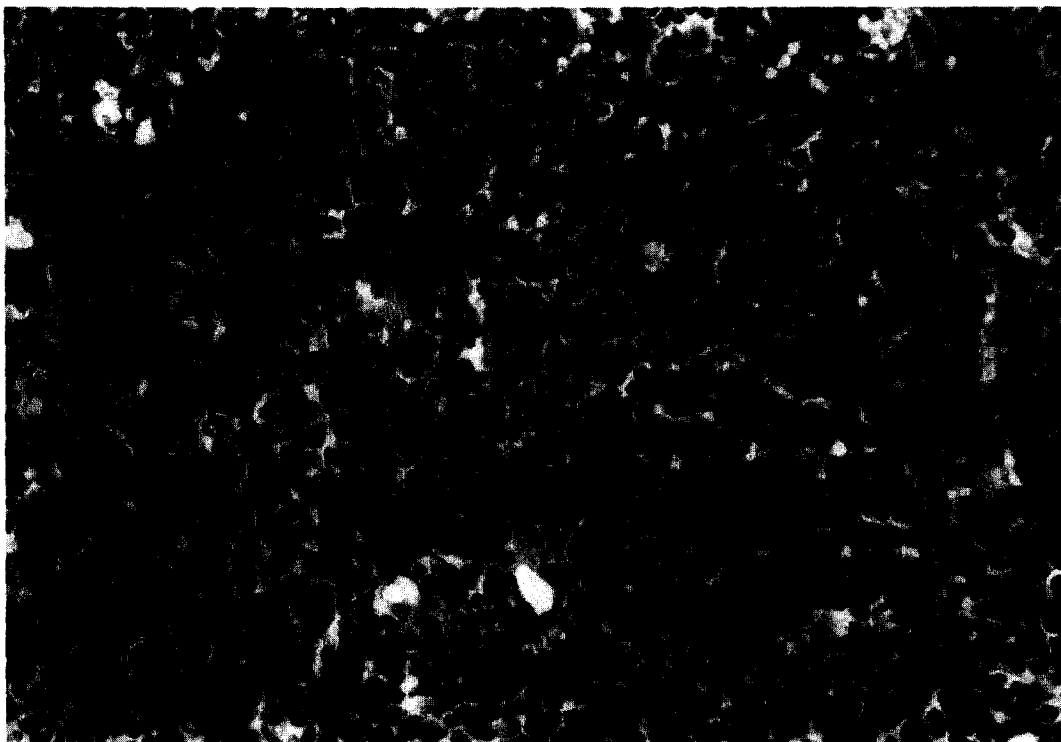


Fig. 3. There is a diffuse plasma cell proliferation in the interfollicular region of the lymph node (H-E stain, $\times 400$)

Barrie⁶⁾가 처음 1예를 보고하였으나, castleman씨 병에서 폐간질의 침범은 아직 잘 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 폐간질을 침범한 다발성형 Castleman씨 병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

34세 남자 환자는 내원 10일전 부터 발생한 마른 기침을 주소로 내원하였다. 환자는 10개월전 부터 양측 경부, 서혜부에서 점차 커지는 종물과 10개월동안 5 kg의 체중감소가 있었고 내원 3~4개월전부터는 등쪽에 여드름양의 발진이 있었으나 치료없이 지내다, 내원 10일 전부터는 객담을 동반하지 않은 마른기침과 함께 전신무력감, 경도의 운동시 호흡곤란이 있어

내원하였다. 환자의 과거 병력은 10년전 직장 신체검 사상 B형 간염 보균자였다.

진찰상 체온 37℃, 혈압 120/80mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 20회/분이었으며, 의식은 명료하였다. 결막 창백이나, 공막황달은 없었다. 양쪽 경부, 액와부, 서혜부에서 2×2cm 크기의 움직임이 있는 비압통의 다발성 임파절이 촉진되고, 등쪽에 여드름양의 발진이 있었다. 폐하부에서 흡기말의 악설음이 청진되었다. 압통이 없는 4황지의 간종대가 있었으나 비장의 종대는 없었다. 신경학적 검사상 특이 소견은 없었다.

말초혈액 전혈구 검사에서 백혈구 9500/mm³ (중성구: 60.3%, 임파구: 20.8%, 단핵구: 12.8%, 호염기구: 3.4%, 호산구: 2.7%), 혈색소 10.2g/dl, 헤마토크리트 31%, 혈소판 517,000/mm³이었고, 혈액

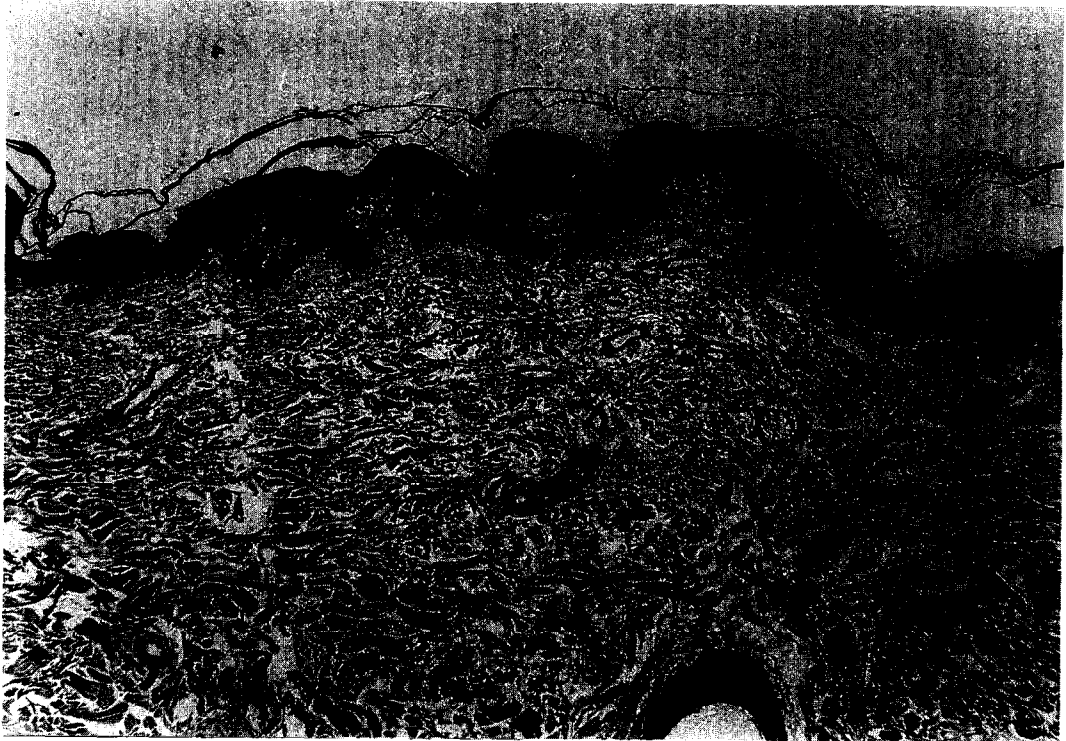


Fig. 4. Skin : There is mild perivascular mononuclear cell infiltration in upper dermis(H-E stain, $\times 200$)

도말 검사상 단핵구증가증(monocytosis)이 있었다. 적혈구 침강속도는 48mm/hr이었다. 골수검사에서 전반적으로 세포도(cellularity)는 증가되었고, 백혈구 조혈세포도(M:E ratio)는 3.2:1로 증가되었다. 형질세포는 부분적으로 증가되어 군집을 형성하여 2%를 나타냈다. 생화학 검사에서 총단백질 12.7g/dl, 알부민 2.5g/이, 글로블린 10.2g/dl, AST 203IU/L, ALT 250IU/L, ALP 131IU/L, gamma-GTP 30IU/L, BUN 10mg/gl, Cr 1mg/dl 이었다. CRP 74.4, ASLO 305IU/ml 이었고, HBsAg 양성, HBeAg 양성, anti-HCV, anti-HIV, 류마치스성 인자는 음성이었다. 동맥혈 가스 분석 검사는 대기중 pH 7.474, $p\text{CO}_2$ 33.7mmHg, $p\text{O}_2$ 90mmHg BE 2.2mmol/L HCO_3^- 24.9mmol/l SaO_2 97.6% 이었다. 소변검사상 Bence-Jones단백은 음성이었다. C3

100.8mg/dl C4 20mg/dl, IgG 7780mg/dl, IgA 1010mg/dl, IgM 339mg/dl로 polyclonal gammopathy 소견을 보였다. 폐기능 검사는 FVC 3.51L로 78%, FEV₁ 3.09L로 86%, FEV₁/FVC는 112%, CO의 폐확산능은 107%였다.

방사선학적 검사에서 흉부 X-선은 양폐의 하부에 전반적인 망상결절성 폐침윤(reticulonodular infiltration)과 양폐문의 비대가 있었다(Fig. 1). 고해상 흉부 단층 촬영에서 경도의 양기관지 주변과, 혈관주변의 간질의 비후(interstitial thickening) 소견과 소엽중심성 결절(centrilobular nodule)과 망상이 있었다(Fig. 2).

경부 임파절 생검에서 임파절의 여포중심의 종대와 전반적인 형질세포의 증식 및 반응성 비후가 있었다(Fig. 3). 피부검사상 표재성 혈관주변에 경도의 임파



Fig. 5. Liver, needle biopsy : plasma cell infiltration is noted in the portal area(H-E stain, $\times 400$)

조직구(lymphohistiocyte)의 침윤이 있었다(Fig. 4). 간조직 생검상에 정도의 piecemeal 괴사를 갖고 전반적으로 Kupffer 세포의 증식이 있는 만성 간염이 있었다(Fig. 5). 기관지경하 폐생검(trans-bronchial lung biopsy)상 간질의 비후와 함께 형질세포의 침착이 있었다(Fig. 6)

환자는 다발성형인 형질세포에 의한 Castleman씨 병에서 폐간질을 침범한 폐간질의 비후로 진단하여 경구의 프레드니솔론 1mg/kg를 3주간 사용한 후 종격동 임파절종대를 포함한 전신의 임파절 종대와 마른기침은 없어졌으나, 추적 고해상 흉부 단층 촬영에서 정도의 양기관지 주변과, 혈관주변의 간질의 비후(interstitial thickening) 소견은 변함이 없었으며, 또한 우폐상엽에 소엽중심성 결절(centrilobular nodule)과 망상의 형태도 변함이 없고 혈청 감마 글로불린의

단백질의 양도 변함이 없어 스테로이드 1mg/kg를 사용중에 있으며 현재 추적관찰 중에 있다.

고 안

Castleman병의 원인은 아직 확실히 규명되지 않았지만, 과오종, 바이러스 감염, 만성 염증성 질환, 면역병리 기전등으로 설명하고 있다³⁾. Kellar 등⁵⁾은 숙주가 어떤 항원에 노출되었을 때, 숙주의 면역반응의 정도에 따라 면역반응이 강하면 형질세포형이 발생되고, 약하고 느리게 면역반응이 일어나면 초자질 혈관형이 발생한다고 하였다. 최근에는 Interleukin-6가 급성기의 단백질 합성과 B 임파구 분화를 촉진시킨다는 보고와 함께 이 Interleukin-6가 castleman씨 병과 관련이 있다는 보고도 있으나, 발병의 기전은 정확하

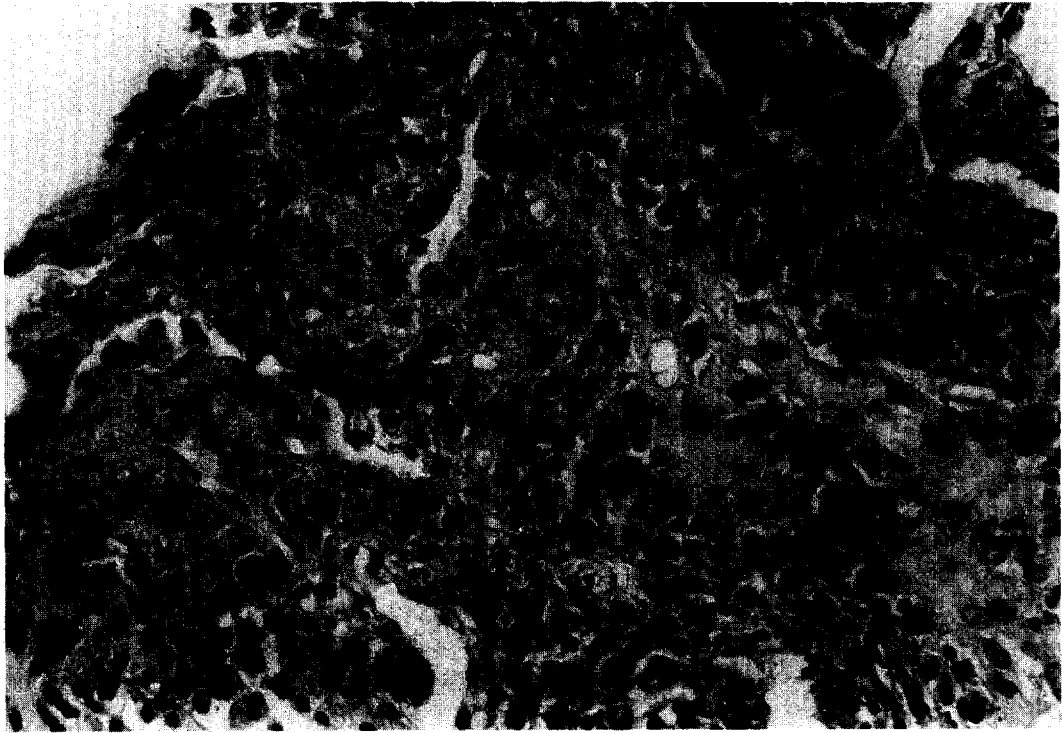


Fig. 6. Transbronchial lung biopsy : Diffuse plasma cell infiltration in the interstitial area of the lung is seen. Russel bodies are frequently identified(H-E stain, $\times 400$)

지 않은 것으로 알려져 있다^{8,9)}. 병리학적 형태는 초자질 혈관형과 형질세포형으로 분류되고 있으며, 초자질 혈관형이 대부분인 90%를 차지하고 있으며, 약 10%는 형질세포형인 것으로 알려져 있다³⁾. 초자질 혈관형은 임파절 전체에 증식된 임파양 여포와 수 많은 여포중심(follicular center)을 형성하고 있다. 여포 주위 조직으로부터 여포로 유입되는 방사상의 모세혈관을 가지고 있으며, 모세혈관들은 초자질화되어 여포중심내에 초자질을 형성한다. 일부의 여포중심은 소임파구가 동심원상으로 배열되어 양파껍질처럼 보이기도 한다. 여포와 여포사이에는 초자질을 형성하고 있으며, 침윤세포는 주로 임파구이나 형질세포와 호산구등도 적은 수에서 침윤되는 것으로 보고되어 있다^{3~5)}. 그러나 초자질 혈관형에서는 형질세포가 층을 형성할 만큼 충분하지 않은 것이 형질세포형과 다른 점이다.

형질세포형은 여포와 여포사이인 여포간부위의 형질세포층이 특징이며, 여포중심이 크고 여포중심이 아주 뚜렷하여, 여포중심은 임파절의 반응성 여포증식의 여포중심과 동일하다. 여포중심에서는 혈관형성이나 초자질형성이 없는 것으로 알려져 있다^{3~5,11)}. 본 증례에서도 여포중심의 비후가 있으며 여포간부위에 많은 형질세포의 침윤이 있는 형질세포형이었다. Casle-man씨 병의 발생빈도는 초자질 혈관형에서 성별이나 종족의 차이가 없고, 대개 30세 전에 발병하며, 대부분은 증상 없이 다른 이유로 인하여 흉부방사선을 촬영하다가 우연히 발견되며 70%에서 종격동에 나타나고, 그 외 후복막강, 장간막, 중추신경계, 눈, 목, 골반, 액와 등에서 발견되는 국소형이 대부분이다³⁾. 방사선학적으로 종격동이나 폐문에서 경계가 분명한 단일 임파선으로 발견되며, 흉부 단층촬영이나 자기 영

상(MRI)에서 균일한 조영증가를 보인다^{3, 6, 11, 12)}. 치료는 대부분이 단일 임파선으로 외과적 절제로 완치가 가능하며, 5년 생존율이 100%로 예후가 양호한 질환이다³⁾. 다발성형(multicentric type)의 형질세포형인 Castleman씨 병의 임상양상은 국소형(localized type)과는 달리 주로 60세 전후에서 발병되고, 임상 증상도 osteosclerotic myeloma나 POEMS증후군과 비슷하게 피로감, 무력감, 열, 야간발열, 식욕부진 등의 전신 증상이 자주 동반한다. 또한 다발성의 임파절 비후 뿐만 아니라, 비장비대, 간장비대, 부종, 홍수, 피부발진, 신경학적 이상, Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma 등의 임파조직 이외의 장기 침범이 자주 동반하는 것으로 보고되어 있다^{3, 11)}. 검사소견상 빈혈, 백혈구 저하, 혈소판 감소증, 적혈구침강 속도의 증가, 저알부민혈증, 단백뇨 등이 있으며, 주로 형질세포의 light chain의 polyclonal expression을 보이는 면역학적 특징을 나타낼 수도 있다^{3, 10, 11)}. 피부질환도 동반할 수 있으며, 주로 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 피부 카포시 육종(cutaneous Kaposi's sarcoma) 및 사구체성 혈관종(glomeruloid hemangioma)등이 보고되어 있다³⁾. 본 증례는 임파절 조직검사상 전신 임파절의 종대를 나타내는 다발성형의 형질세포형인 Castleman씨 병으로 진단하였다. 또한 혈청 감마글로불린이 10.2gm/dl으로 전기 영동검사항상 polyclonal expression과 전신 임파절의 종대 뿐 만 아니라, 체부의 피부발진, 간 및 비장의 종대 등이 동반하였다. 피부 조직검사항상 임파조직구가 표재성 혈관주위에 침윤이 있었고, 간생검상에 간문맥주위에 형질세포의 침윤이 있고 경도의 piecemeal 괴사가 있었다. Castleman씨 병에서 폐장의 침범은 드물게 보고가 되고 있으며 주로 폐쇄성 세기관지염(bronchiolitis obliterans)과 반복되는 흉수를 일으키는 것으로 알려져 있다^{13, 14)}. 이러한 폐장의 침범은 주로 초자질 혈관형의 Castleman씨 병에서 기관지나 모세기관지 주위의 임파조직의 종대와 섬유화로 발생하는 것으로 보고하였다^{14, 15)}. 그러나 폐간질의 침범은 1996년 Barrie⁶⁾가 처음 1예를 보고하

였으나, castleman씨 병에서 폐간질의 침범은 아직 잘 알려져 있지 않다. 폐간질을 침범한 Castleman씨 병은 다발성형의 Castleman씨 병에서 고해상 흉부 전산화 단층에서 망상-결절상 침윤이 폐간질에 존재하며, 조직생검상에 폐간질내의 혈관과 기관지 주위에 형질세포와 임파선의 침윤이 있었다⁶⁾. 본 증례에서도 고해상 흉부 전산화 단층에서 망상-결절의 폐침윤이 폐간질에 존재하였으며, 기관지 내시경하의 폐조직 생검상에 임파구와 형질세포의 침윤이 폐간질에 침윤되고 폐간질의 비후가 있었다. Castleman씨 병의 치료는 국소형인 경우는 수술로 근치가 가능하나, 다발성형인 경우는 corticosteroid와 cytoxan의 병합요법이 효과적인 것으로 보고되어 있다. 다발성형인 경우는 median survival이 26개월로 예후가 불량하여 패혈증, 악성임파종 등으로 주로 사망하는 것으로 보고되어 있다. 본 증례도 형질세포형인 다발성 Castleman씨 병으로 스테로이드로 전신임파절은 소실되었으나, 혈청 감마글로불린의 증가와 폐간질을 침윤은 호전되지 않았다. 본 증례에서도 cytoxan병합요법을 고려하여야 할 것으로 사료된다. 그러나 아직 다발성형의 형질세포형인 Castleman씨 병의 치료와 폐간질의 침윤에 대해서는 잘 알려져 있지 않으므로 구체적인 연구가 더 필요할 것으로 사료된다. 저자들은 전신 임파절종대가 있는 환자에서 망상-결절의 폐침윤이 고해상 전산화 흉부 단층에서 보였으며, 폐조직생검상에 임파구와 형질세포가 폐간질내에 침윤하여 폐간질을 침범한 다발성형 Castleman씨 병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP : Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9: 822, 1956
2. Frizzera G : Castleman's disease : More questions than answers. *Hum Pathol* 16: 202, 1985
3. Shahidi H, Myers JL, Kvale PA : Castleman's

- disease. *Mayo Clin Proc* 70:965-977, 1995
4. Flendrig JA : Benign gaint lymphoma : Clinicopathologic correlation study. In Clark RL, Cumley RW(eds) : *The Year Book of Cancer*. Chicago. Year Book Medical Publishers 1970, p 296
 5. Keller AR, Hochholer L, Castleman B : Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 29 : 670, 1972
 6. Barrie JR, English JC, M ller N : Castleman's disease of the lung : Radiographic, high-resolution CT, and pathologic findings. *AJR* 166 : 1055-1056, 1966
 7. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al : Pathogenic significance of interleukin-6(IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 75 : 1360-1367, 1989
 8. Yabuhara A, Yanagisawa M, Murata T, Kawai H, Komiyama A, Akabane T, et al : Giant lymph node hyperplasia(Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer* 63 : 260-265, 1989
 9. Frizzera G, Banks PM, Massarelli G, Rosai J : A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol* 7 : 211, 1983
 10. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H : Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia
 11. Peterson BA, Frizzera G : Multicentric castleman's disease. *Seminars in oncology* 20(6): 636-647, 1993
 12. Khan J, von Sinner W, Akhatar M, Bazarbash M : Castleman's disease of the chest magnetic resonance imaging features. *Chest* 105 : 1608-1610, 1994
 13. Reynolds SP, Gibbs AR, Weeks R, Adams H, Davies BH : Massive pleural effusion ; an unusual presentation of Castleman's disease. *Eur Respir J* 5 : 1150-1153, 1993
 14. Kondo M, Matsuda N, Chiyotani A, Inuo G, Kawakami M, Konno K, et al : A case of bronchobronchiolitis obliterans with Castlema's lymphoma. *Jpn J Thorac Dis* 27 : 735-741, 1989
 15. Atagi S, Sakatani M, Akira M, Yamamoto S, Ueda E : Pulmonary hyalinizing granuloma with Castleman's disease. *Med Interne* 33 : 689-691, 1994