

소포 림프종에 동반된 강직성 척추염 1예

박희진¹ · 박윤혜¹ · 박경혜¹ · 김미현¹ · 최은영¹ · 한정우¹ · 홍지영¹ · 장명희²
김선정³ · 심주은⁴ · 기정혜⁵ · 이상원¹ · 박용범¹ · 이수곤¹ · 이찬희²

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 국민건강보험공단 일산병원 내과², 핵의학과³, 영상의학과⁴, 병리과⁵

A Case of Ankylosing Spondylitis with Follicular Lymphoma

Hee Jin Park¹, Yoon Hea Park¹, Kyeong Hye Park¹, Mihyun Kim¹, Eun Yeong Choe¹, Jung Woo Han¹,
Ji Young Hong¹, Myung Hee Chang², Sun Jung Kim³, Joo Eun Shim⁴, Jeong Hae Kie⁵,
Sang-Won Lee¹, Yong-Beom Park¹, Soo-Kon Lee¹, Chan Hee Lee²

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine¹, Seoul,
Departments of Internal Medicine², Nuclear Medicine³, Radiology⁴, and Pathology⁵,
National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Several autoimmune and chronic inflammatory conditions have been consistently linked with an increased risk of hematologic malignancies. Although ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease, previous studies have demonstrated that it is not associated with an increase in risk of malignant lymphomas. Cases of AS accompanied by hematologic malignancies such as multiple myeloma, chronic myelogenous leukemia, and Hodgkin's disease have been reported. In Korea, AS with non-Hodgkin's lymphoma or follicular lymphoma has not been reported. We experienced a 38-year-old male who had

been diagnosed with follicular lymphoma with bone metastasis, who achieved complete remission after having been treated with chemotherapy, developed new inflammatory back pain. An MRI of his hip showed an active inflammation of the left sacroiliac joint and a positive HLA-B27. The patient was diagnosed with AS and was treated with naproxen, which improved the pain in his back and buttock.

Key Words. Ankylosing spondylitis, Non-Hodgkin's lymphoma, Follicular lymphoma, Inflammatory back pain

서 론

강직성 척추염은 엉치엉덩관절(sacroiliac joint)과 척추에 나타나는 만성 염증성 관절염이다. 만성 염증성 질환 또는 자가면역 질환에서 혈액암의 발생이 증가하며, 특히 류마티스관절염과 쇄그렌 증후군에서는 질병 활성도가 증가할수록 혈액암의 발생률이 증가한다는 보고가 있다 (1). 그러나 혈액암과 동반된 강직성 척추염은 매우 드물며, 림프종

의 발생률도 증가하지는 않는다고 알려져 있다 (2,3). 국내에서 강직성 척추염에서 골수이형성증후군, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병 및 호지킨병이 동반한 보고는 있으나 (4-6) 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma) 환자에서 강직성 척추염이 동반된 증례는 아직 보고되지 않았다. 저자들은 비호지킨 림프종 중 척추뼈 전이가 동반된 소포 림프종(follicular lymphoma)을 진단받고 항암치료를 받아 완전 관해 상태를 유지 하던 중에 염증성 허리 통증이 발생하여 강직성 척추염이 진단된 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 남자 38세

<접수일: 2011년 6월 14일, 수정일: 2011년 7월 20일, 심사통과일: 2011년 7월 28일>

통신저자: 이 찬 희

경기도 고양시 일산구 백석동 1232

국민건강보험공단 일산병원 내과

E-mail: chanheell@paran.com

주 소: 요추 통증과 왼쪽 넙다리 및 왼쪽 발바닥의 통증
현병력: 상기 환자는 1개월 전부터 왼쪽 발바닥의 통증이 지속되었고, 2주 전부터 아침에 일어나면 1시간 이상 허리의 통증이 지속되어 움직임에 제한이 있었으며 활동한 이후에 호전되었고, 왼쪽 넙다리의 통증이 지속되어 내원하였다.

과거력: 4년 전 3주 동안 지속되는 요추 부위의 통증으로 내원하여 시행한 영상 검사에서 다발성 뼈 전이를 동반한 악성 종양 가능성 있어 시행한 PET-CT와 전신 뼈 스캔에

서 전신에 다발성 림프절비대 소견과 네 번째 요추의 병적 골절을 동반한 다발성 뼈 전이가 관찰되었다(그림 1). 복부와 경부의 림프절에서 시행한 조직 검사를 토대로 소포 림프종(follicular lymphoma, grade 2)을 진단받았고(그림 2), 골수 검사에서도 소포 림프종의 침범 소견이 보여 병기 4기의 소포 림프종으로 1차 R-CHOP 치료를 시작하여 8차까지 시행 받고 완전 관해 되었다. 2년 전 경부 컴퓨터 전산화 촬영 검사에서 림프종의 재발 소견이 보여 구제 항암 요법으로 fludarabine+mitoxantrone+dexamethasone 병합 요법을

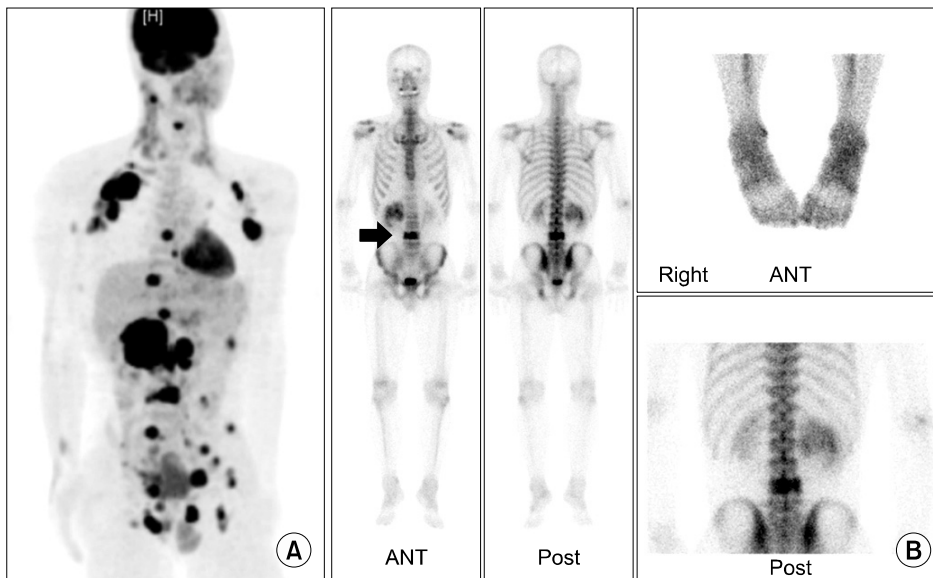


Figure 1. (A) In 2007, this PET MIP image in 2007 taken at the diagnosis of lymphoma showed multiple hypermetabolic lymphadenopathy compatible with lymphoma and bone involvement at multiple sites of vertebrae (arrow) and pelvis. (B) A Bone bone scan shows shows moderately increased uptake at L4 compatible with compression fracture.

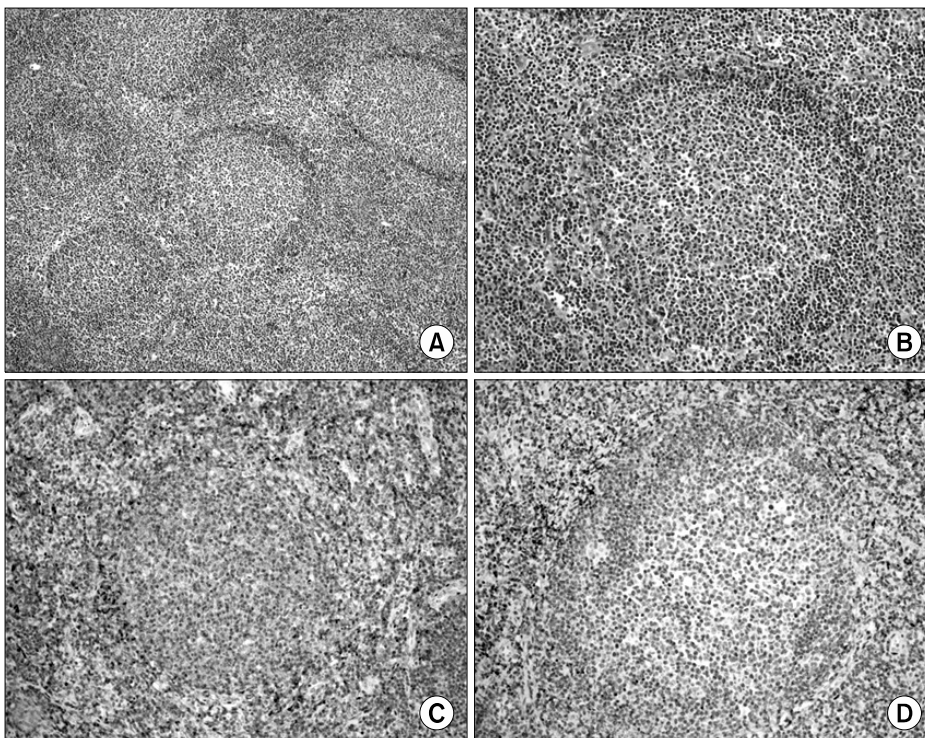


Figure 2. Pathology of follicular lymphoma. (A) On H&E section, the enlarged follicles are arranged back to back (H&E, $\times 100$) and on high power, follicular germinal center is replaced by centroblasts, without tingible body macrophages and polarity. The surrounding mantle zone is attenuated (B, H&E, $\times 200$). On immunohistochemical stain, these cells were positive for CD20 (C) and Bcl-2 (D).

시작하였으며 1년간 6차까지 시행 받은 후 부분 관해되어 내원 9개월 전부터 3개월 간격으로 리투시맙(rituximab) 517.5 mg (375 mg/m² 체표면적)을 유지 중이었으며 이외 비스테로이드성 소염제 등 다른 약물은 복용하지 않았다. 4년 전과 3년 전 우 안의 포도막염으로 치료 받은 적이 있다.

가족력: 형이 강직성 척추염으로 치료 중이다.

신체 검사 소견: 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수 분당 76회, 호흡수 분당 20회, 체온은 36.5°C이었고, 의식은 명료하였으며 급성 병색을 보였다. 피부 진찰상 특이 소견 없었고, 결막 및 공막은 정상이었으며, 경부 진찰상 만져지는 종물은 없었다. 흉부 청진에서 호흡음은 정상이었고 심음도 정상이었으며 복부 진찰에서도 만져지는 종물이나 간 비대 및 비장종대 소견 보이지 않았다. 왼쪽 천장관절에 압통이 있으며 schober 검사는 5 cm 이상으로 음성이었으며 가슴 팽창 검사에서 가슴둘레는 최대 흡기 시에 최대 호기 시에 비하여 3.5 cm 증가 하여 양성 소견 보였다. 왼쪽 발바닥에 압통이 있으며 종창은 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 3,500/uL, 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판 223,000/uL 였으며 적혈구 침강 속도는 54 mm/hr 였다. 생화학 검사에서 BUN 7.6 mg/dL, creatinine 0.76 mg/dL, 총 단백 5.9 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, SGOT 22 IU/L, SGPT 14 IU/L이었으며 혈액응고검사에서 PT 10.7초, aPTT 29.6초이었다. 면역 혈청 검사에서 C-반응성 단백질은 4.44 mg/dL (정상, <1.00 mg/dL) 이었고 류마티스 인자와 항핵항체는 음성이었으며, HLA-B27은 양성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 검사는 정상이었으며, 단순 고관절 및 골반 방사선 검사에서 양측 천장관절에 경증의 경화 및 골미란이 관찰되었고(그림 3) 전신 뼈 스캔에서 왼쪽 엉치엉덩관절 및 왼쪽 첫 번째 발허리(metatarsal) 관절 부위에 Tc-99m MDP의 섭취 증가 소견 보였다(그림 4). 4년 전 소포 림프종 진단 당시 복부 전산화 단층 촬영에서

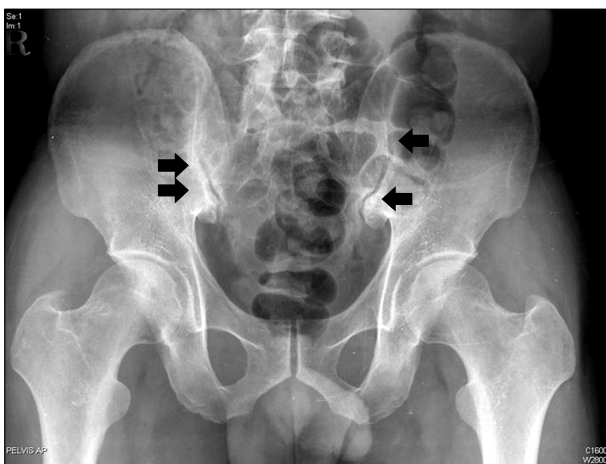


Figure 3. Pelvis AP X-ray shows mild sclerotic changes and erosions along the bilateral SI joints (arrow).

엉치엉덩관절에 골미란 및 경화 소견은 뚜렷이 없었으나 이번에 시행한 자기공명영상에서 양측 천장관절을 따라 불규칙적인 미란과 경화 소견 보이고 조영이 증강되어 염증성 천장 관절염을 시사하였다(그림 5).

치료 및 경과: 조조강직을 동반한 염증성 허리관절 통증이 있으며 운동시 호전되었다. 가슴 팽창 검사에서 양성 이었고, 영상학적으로 오른쪽 천장 관절에 grade 2, 왼쪽 천장 관절에 grade 3의 천장 관절염 소견 관찰되어 modified New York criteria에 따라 강직성 척추염으로 진단되었다. 비스테로이드성 소염제를 복용하기 시작하고 왼쪽 넙다리 및 발바닥의 통증은 완화되었으며 1달간 치료한 이후 강직성 척추염의 활성도는 BASDAI score로 평가하였을 때 8.94에서 6.8로 감소하였으며, 적혈구 침강속도는 54 mm/hr에서 11 mm/hr, C-반응성 단백질은 4.44 mg/dL에서 0.63 mg/dL로 감소하였다. 소포 림프종은 리투시맙을 3개월마다 투여하면서 양전자-전산화 단층 촬영 및 경부, 흉부, 복부의 전산화 단층 촬영에서 완전 관해 되어 리투시맙을 투여 유지 중이다.

고 찰

일부 자가면역 질환과 만성적인 염증성 질환에서 혈액암의 위험성이 증가한다고 알려져 있다. 이전 연구들에서 류마티스관절염과 쇠그렌 증후군에서는 2배에서 18배까지 림프종의 발생률이 높다고 하였으며 림프종 중에는 비호지킨 림프종이 가장 많이 동반된다고 하였다 (3,7,8). 이외에도 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus), 복강질환(celiac disease), 헤르페스모양 피부염(dermatitis herpeti-

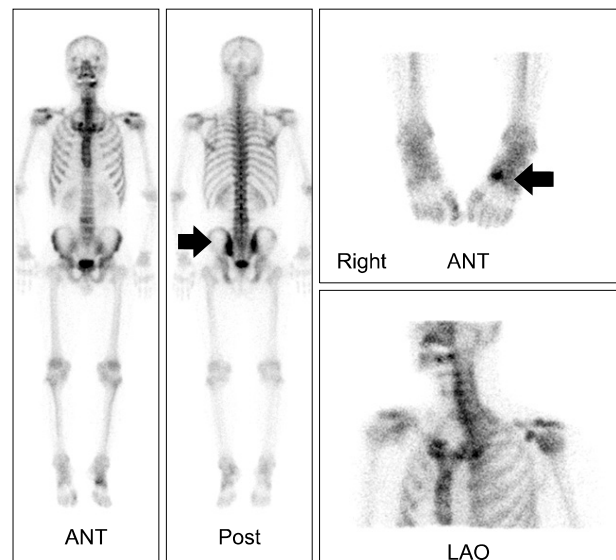


Figure 4. A Bone bone scan in 2011 at the diagnosis of ankylosing spondylitis shows mildly increased uptake at lower portion of the left SI joint region (arrow) and the left 1st metatarsal joint area (arrow).

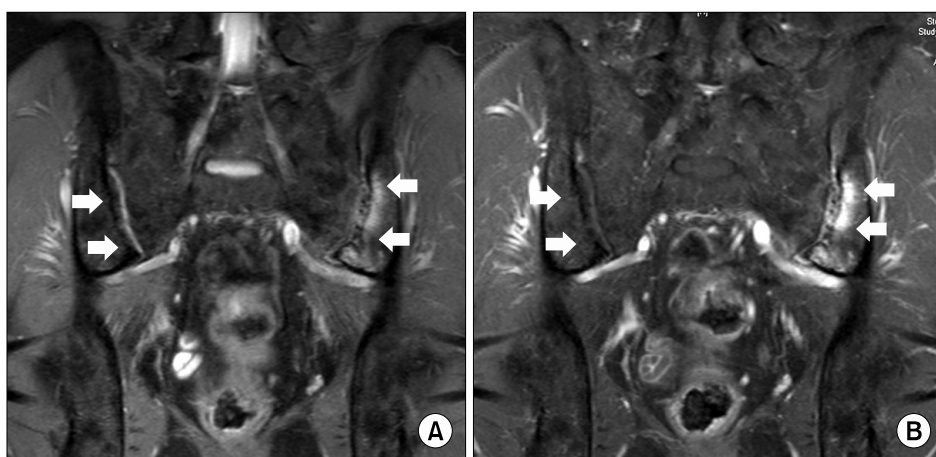


Figure 5. Magnetic resonance imaging of hip shows irregular cortical erosion with subchondral cystic, sclerotic change along the SI joint, both and prominent inflammatory arthritis of the left SI joint (arrow). (A) PD fat suppression coronal scan (B) T1-weighted fat suppression with Gadolinium enhancement coronal scan.

formis), 만성 갑상선염(chronic thyroiditis)에서도 림프종의 발생률이 증가하고, 특히 류마티스관절염과 쇄그렌 증후군은 질병의 활성도가 높을수록 발생률이 증가한다는 것이 입증되었다 (3,9). 그러나 이전 연구에서 강직성 척추염, 다발성 경화증, 궤양성 대장염에서는 혈액암의 발생률이 증가하지 않았다. 스웨덴에서 시행한 연구에서 림프종 환자 50,000여명 중 23명이 림프종이 동반되었고 이중 비호지킨 림프종이 15명, 호지킨병이 2명이었으나, 대조군과 비교하였을 때 통계학적으로 강직성 척추염의 발생률이 차이가 없어 류마티스관절염과 달리 강직성 척추염은 림프종의 발생률을 높이지 않는다고 제시하였다 (2). Au 등 (10)의 연구에서 혈액암 환자 1,137명을 대상으로 정상 대조군과 비교하여 HLA-B27의 발현이 증가 되어 있었으나, 59명의 HLA-B27 양성인 혈액암 환자에서 4명이 강직성 척추염이 발생하였다. 이 연구에서 HLA-B27과 혈액암의 상관성을 제시하였으나 HLA-B27 양성인 사람 중 5% 미만에서 강직성 척추염이 발생하였기에 HLA-B27 양성인 환자와 림프종 사이의 상관성을 입증하지는 못하였다.

전세계적으로 혈액 질환과 강직성 척추염이 동반된 경우들이 드물게 보고되고 있으며 국내에서는 지금까지 강직성 척추염 환자에서 골수이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 다발성 골수종이 동반된 증례가 보고되었으나 (4-6), 소포 림프종과 동반된 증례는 아직까지 보고된 바가 없다.

소포 림프종은 미국에서 전체 비호지킨 림프종의 35%를 차지하고 전 세계적으로 22%를 차지하나 우리나라에서는 비교적 드물어 2011년 국내에서 791명의 비호지킨 림프종 환자를 대상으로 분류한 연구에 따르면 미만성 거대 B 세포성 림프종(diffuse large B cell lymphoma) 이 333예로 가장 흔하며, 소포 림프종은 27예(3.4%)를 차지하였다. 통증이 없는 다발성 림프종 종대가 특징으로 조직 검사를 통해 진단이 되며, 진단 시 전신에 퍼진 경우가 많고 골수 침범도 40~50%에 이르며 재발을 잘하고 천천히 진행되는 양상을 보이는 질환이다 (11,12).

본 증례의 경우 요추 4번에 림프종 전이에 의한 병적 골절로 인해 요추 부위의 허리 통증이 발생하여 시행한 영상학적 검사 및 림프절 조직검사를 통해 소포림프종이 발견되었고, 리투시맵 517.5 mg (375 mg/m^2 체표면적, 4주 간격) 치료로 림프종은 완전 관해 상태가 유지되던 중에 허리 통증과 함께 왼쪽 발바닥의 통증이 발생하였다. 림프종을 진단받을 때의 허리 통증과는 달리 아침에 자고 일어났을 때 심하게 느껴지는 허리 통증과 왼쪽 둔부의 통증이 있었으며 움직인 이후 호전되었고 혈액 검사에서 적혈구 침강 속도와 C-반응성 단백질 수치가 상승되어 있었다. 1979년 Calin (13)에 의해 제시된 염증성 허리 통증의 정의는 다음 5가지 중 4개가 만족될 때 진단하는데(1. 40세 이전 발병, 2. 서서히 발생, 3. 3개월 이상 4. 운동 시 증상 호전 5. 조조 강직), 이에 비추어 볼 때 이번 발생한 허리 통증은 염증성 허리 통증(inflammatory back pain)으로 정의할 수 있었고, 이는 강직성 척추염에서 나타나는 대표적인 증상이었다.

강직성 척추염은 20~30대에 호발하는 천장관절 및 척추의 염증과 강직이 특징인 만성적인 염증성 관절염으로, modified New York criteria에 준하여 임상적 기준과 영상학적 기준을 만족할 때 진단한다 (14). 이 환자는 임상적으로 염증성 허리 통증으로 정의할 수 있었고 영상 검사를 시행하여 양측 천장관절에 각각 grade 2, grade 3 (천장관절의 골미란과 염증소견)의 천장 관절염을 확인 할 수 있었다. 이전에 시행했던 전신골주사 검사와 비교하여 볼 때 뼈 전이가 있던 척추 부위의 이상 소견은 보이지 않았고 천장관절에 경도의 석회 증가 소견 보여 뼈 전이는 배제할 수 있었으며 modified New York criteria에 따라 강직성 척추염으로 진단하고 비스테로이드성 소염제 사용 이후 증상이 호전되었다. 본 환자는 요추 부위의 통증이 다시 나타났을 때 정확한 문진과 신체검사를 통해 염증성 허리 통증을 감별하고 단순 방사선 검사 이외에도 전신골주사 검사 및 자기공명 검사를 시행하여 강직성 척추염을 진단할 수 있었다. 소포 림프종은 재발을 많이 하며 전신적으로 나타나고

서서히 진행되는 것이 특징이므로 만약 림프종의 전이만을 의심하였을 경우에 골수 검사 등 침습적 검사가 진행되면서 강직성 척추염의 진단이 늦어졌을 것이다.

국내에서 비호지킨 림프종에서 강직성 척추염이 발생한 증례 보고가 아직 없었으나 드물게 혈액 질환과 동반된 강직성 척추염이 보고되었다. 그러므로 비호지킨 림프종인 소포 림프종으로 진단받고 치료 받고 있는 환자에서 새로운 허리 통증이 발생하는 경우에는 정확한 문진과 신체 검사를 통해 염증성 허리 통증에 대한 감별 진단도 이루어져야 할 것으로 생각되기에 보고 하는 바이다.

또한 본 환자의 경우 소포림프종의 재발을 막기 위해 유지요법으로 리투시맙 517.5 mg을 3개월 간격으로 3차례 투여하여 소포 림프종은 완전 관해 상태로 유지 중이었으나 강직성 척추염이 발생하였다. 최근 강직성 척추염 환자를 대상으로 리투시맙의 사용에 대한 연구가 시행되었으며 1,000 mg을 첫 주와 2주에 투여하여 24주 이후 강직성 척추염에 대한 활성도를 검토 하였을 경우 다른 종양괴사인자 억제제를 사용 하지 않은 환자에서는 효과가 있는 것으로 나타났다 (15). 그러나 증례에서는 다른 종양괴사인자 억제제를 사용한 적 없으나, 이전 연구에서 사용한 리투시맙의 용량보다 적은 양을 투여하였고, B-세포 관련 림프종이 관해 상태로 유지되고 있음에도 강직성 척추염이 발생하여 강직성 척추염 치료를 위해서는 이전 연구에서 처럼 더 높은 용량의 리투시맙이 필요할 것이라고 추측할 수 있다.

요 약

강직성 척추염은 류마티스관절염처럼 만성적인 염증성 관절 질환이지만 이전 연구들에서 강직성 척추염은 다른 자가면역 질환과 달리 림프종의 발생률을 의미 있게 증가시키지는 않는 것으로 보고되었다. 국내에서 비호지킨 림프종과 강직성 척추염이 함께 발병한 증례가 보고된 적이 없어, 비호지킨 림프종의 일종인 소포림프종으로 치료 중 강직성 척추염이 진단되어 비스테로이드성 진통소염제를 사용해서 증상이 호전된 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008;111:4029-38.
- Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, Foröd M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1184-7.
- Smedby KE, Askling J, Mariette X, Baecklund E. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas--an update. *J Intern Med* 2008;264:514-27.
- Choi WH, Ji EH, Lee JH, Kim SW, Min JS, Park HW, et al. A case of ankylosing spondylitis accompanied by chronic myelogenous leukemia. *J Korean Rheum Assoc* 2010;17:417-21.
- Moon HI, Chang HJ, Kim JE, Ko HY, Ann SH, Min CK. The association between multiple myeloma and ankylosing spondylitis: a report of two cases. *Korean J Hematol* 2009;44:182-7.
- Park DJ, Moon SD, Byun BH, Park SH, Lee SH, Cho CS, et al. Hodgkin's disease developed in a patient with ankylosing spondylitis. *Korean J Med* 1995;48:531-5.
- Askling J, Foröd CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2337-44.
- Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.
- Au WY, Hawkins BR, Cheng N, Lie AK, Liang R, Kwong YL. Risk of haematological malignancies in HLA-B27 carriers. *Br J Haematol* 2001;115:320-2.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724-34.
- Chang MH, Kim SJ, Kim K, Oh SY, Lee DH, Huh J, et al. Clinical features and treatment outcomes of adult B-and T-lymphoblastic lymphoma: results of multicentre analysis in Korea. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1119-25.
- Calin A. Back pain: mechanical or inflammatory? *Am Fam Physician* 1979;20:97-100.
- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
- Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1290-7.