

폐 종괴로 발현한 원발성 폐림프종 치험 1예

건국대학교 의료원 서울병원 내과학교실, 연세대학교 의과대학 영동세브란스 병원 내과학교실

김예리, 윤성욱, 유광하, 안철민*, 김형중*, 진춘조

= Abstract =

A Case Report of the Primary Lung Lymphoma

Kim Ye Ree, M.D., Youn Seong Yuk, M.D., Yoo Kwang Ha, M.D.,
Ahn Chul Min, M.D.*, Kim Hyung Joong, M.D.*, Jin Choon Jo, M.D.

Department of Internal Medicine, Kon Kuk Medical Center Seoul Hospital,

University of Kon Kuk College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine, University of Yon Sei College of Medicine, Seoul, Korea*

The primary lymphoma in the lung is very rare. Most of the primary pulmonary lymphomas, which represent 3-4% of extra-nodal lymphomas, are low-grade B-cell lymphoma. The low-grade B-cell lymphomas progress slowly and the prognosis of these are more favorable than that of the nodal lymphomas. However, high-grade forms progress rapidly with more severe course. The diagnosis of primary pulmonary lymphomas generally relies on the histopathologic findings of lung specimens obtained by surgical excision of the lesions or open-lung biopsy. Recently, less aggressive biopsies(transbronchial, transthoracic) and/or immunocyto-chemical, immunochemical and gene rearrangement studies on materials obtained by bronchoalveolar lavage have been used occasionally. The treatment of the primary pulmonary lymphomas has not been precisely codified. Several clinical data suggest that limited surgery or non-aggressive chemotherapy can provide long-term survival in patients with such slowly developing neoplasm, and demonstrated the need for the development of noninvasive diagnostic methods. In this study, we report a case of high-grade B-cell lymphoma of the lung which was treated with combination chemotherapy. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 272-278)

Key words : Primary lung lymphoma, High-grade, B-cell, Chemotherapy.

Address for correspondence :

Jin Choon Jo, M.D.

Department of Internal Medicine, Kon Kuk Medical Center Seoul Hospital, University of
Kon Kuk College of Medicine, 1 HwYang-dong, Kwangjin-ku, Seoul, 143-130, Korea

Phone : 02-450-9671 Fax : 02-458-1134 E-mail : medical@hanmail.net

증례

환자: 유○○, 남자 61세

주소: 호흡곤란

과거력: 특이사항 없음.

사회력: 하루에 한갑씩 30년동안 피웠으며 10년 전부터는 중단한 상태임.

현병력: 환자는 평소 건강하게 지내오던 중 입원 약 6개월 전부터 호흡곤란이 시작되어 점점 심해졌으며 3개월 전부터는 노작성 호흡곤란이 있었고 내원 전 2개월동안 약 7kg의 체중감소가 있어 입원하였다.

신체진찰 소견: 입원당시 혈압 120/80mmHg, 맥박 68회/분, 체온 36.5℃이었으며, 의식은 명료했고 전신상태는 양호하였다. 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달소견은 없었으며 혀는 말라있지 않았다. 경부에 림프절이나 만져지는 종괴는 없었다. 흉부청진상 좌측 폐하부에 호흡음이 감소된 소견이 있었으나 악설음이나 천명은 들리지 않았고 심박동은 규칙적이었다. 복

부진찰시 만져지는 종괴나 장기비대 소견은 없었으며 체부 및 사지 진찰 상에도 이상 소견 없었다.

검사소견: 말초혈액 검사상 백혈구 7,440/mm³, 혈색소 12.6g/dL, 혈소판수 232,000/mm³있었고, 백혈구 감별 계산상 분절다핵구 59.6%, 림프구 31.0%, 단핵구 5.9% 호산구는 2.6%이었다. 혈청화학 검사상 calcium 9.3 mg/dL, inorganic phosphorus 3.1 mg/dL, glucose 86 mg/dL, BUN 18.3 mg/dL, creatinine 1.0mg/dL, total protein 8.2g/dL, albumin 4.4 g/dL, total bilirubin 1.2mg/dL, alkaline phosphatase 94U/L, total cholesterol 131 mg/dL, SGOT 19IU/L, SGPT 17IU/L이었으며 LDH 137U/L, β_2 -microglobulin 2.2mg/L, 그리고 혈청 CEA는 0.3ng/ml이었다. 객담검사상 배양된 균은 없었으며 결핵균 검사도 음성이었고 세포진 검사상 악성 세포는 발견되지 않았다. 흉수는 혼탁하고 혈성이었으며 pH 7.0, 절핵구 100,000 이상/mm³, 백혈구 4.202/mm³으로 분절다핵구 20%, 림프구 75%, 단핵

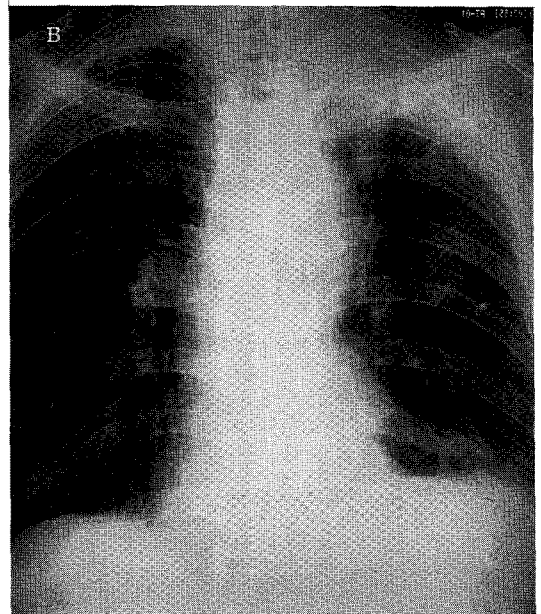


Fig. 1. Chest X-ray

A : Initial chest PA shows a well-defined round mass lesion in left lower lobe and large amount of left pleural effusion.

B : After 6-cycle polychemotherapy of CHOP. The previous round mass lesion disappears, but left pleural effusion continues.

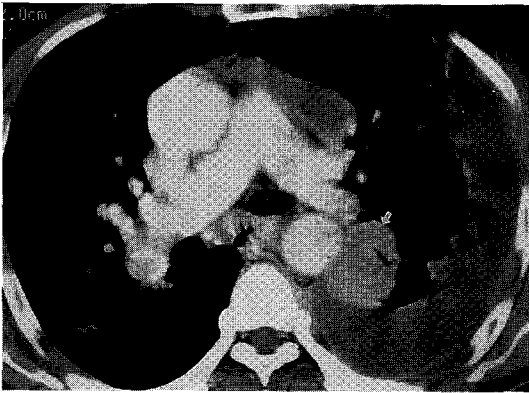


Fig. 2. Chest CT shows a round mass lesion abutting pleura in left lower lobe(allow) and a large amount of left pleural effusion and nodular thickening with enhancement in left pleura.

구 5%였고 adenosine deaminase는 35.4U/L이었으며 albumin 3.5g/dL, LDH 230U/L, protein 6.2g/dL, glucose 111mg/dL, CEA는 1.1ng/ml이었고 세포병리검사상 비정형의 작고 둥근 세포들이 보였다. 폐기능 검사상 FVC 1.52L(예측치의 34%), FEV₁ 0.90(예측치의 29%), FEV₁/FVC 71%이었다. 면역단백검사상 단일클론형 gammopathy 소견을 보였고 IgM/λ형 이었다.

방사선학적 검사: 내원 당시 실시한 흉부 X-선 촬영상 좌측 하엽부위에 흉수를 동반한 종괴소견이 있었고(Fig. 1-A) 흉부전산화 단층 촬영 상 좌폐 하엽에 5.5cm 크기의 연부조직양의 둥근 종괴가 흉막에 연결해 있었고 좌측에 다량의 흉수와 조영증강되는 결절성의 흉막비후 소견이 있었다.(Fig. 2) 복부 초음파는 정상 이었고 복부 및 골반 전산화 단층 촬영 상 이상소견은 없었고 전신 골스캔 검사에서도 이상소견은 없었다.

기관지 내시경 검사: 좌측 설상엽과 하엽이 외부 압박에 의해 눌려 있으나 점막손상은 관찰되지 않았다. 그 이외에는 이상소견 없었다.

조직소견 및 면역조직화학염색: 흉막 생검조직의 현미경 검사 상 크고 둥근 세포들이 광범위하게 퍼져있고(Fig. 3-A) 면역조직화학염색 검사상 leukocyte

common antigen과 L26(B cell marker)에 양성이었고(Fig. 3-B) cytokeratine, neuron-specific enolase, synaptophysin 그리고 UCHL-1(T cell marker)에는 음성이었다.

경과: 환자는 진단 후 CHOP (cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, prednisolone) 복합화학요법을 4주 간격으로 6회 시행 하였으며 병변부위가 광범위하고 흉막침범이 있어 방사선 치료는 시행하지 않았다. 치료중 합병증 발생은 없었고 기존의 종괴는 거의 소실되었으나(Fig. 1-B) 흉수와 흉막비후는 계속되었으며 현재 간헐적으로 흉수천자를 시행하면서 외래 추적관찰 중이다.

고찰

폐에 발생하는 원발성 림프종은 드문 질환으로 그중 비 호치킨 림프종은 전체의 1% 이하가 폐에 발생하며 저등급 B세포 림프종이 87% 정도로 가장 많고 고등급 B 세포 림프종은 11% 정도를 차지한다¹⁻³. 과거에 원발성 폐림프종은 가성림프종 또는 림프구성 간질성 폐렴 등과 같은 폐의 다른 림프종식성 병변과 감별이 어려웠다. 그러나 Saltzstein 등이 반응성 배종심들을 갖고 주로 성숙한 세포로 구성되어 있으며 림프질 전이가 드물고 예후가 좋은 가성 림프종을 악성림프종과 구별한 이후 여러 연구와 면역학적 진단 방법의 발전에 의해 원발성 폐 림프종에 대한 이해가 분명해졌다⁴. 원발성 폐 림프종은 단일형의 림프구로 구성되어있고 단일 플론성인 반면 가성 림프종이나 림프구성 간질성 폐렴 등은 성숙림프구와 다른 염증세포들로 구성되어 있으며 광범위하게 반응성 여포를 형성하고 다클론성을 보이기 때문에 면역조직화학검사 방법이나 중합효소 연쇄반응 분석 등을 통해 단일클론성을 증명해 감별할 수 있게 되었다⁵⁻⁷. 폐에 원발성으로 발생하는 비 호치킨 림프종은 기존의 결절성 림프종의 분류법을 그대로 적용시키기엔 용이하지 않아서 여러 연구에 의해 조직학적으로 분류하고자 하는 노력이 있었다^{1-3,5,8}. 그러던 중 Issacson 등이 제시한 MALT

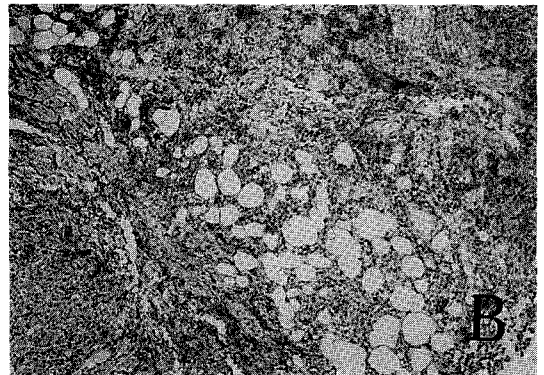
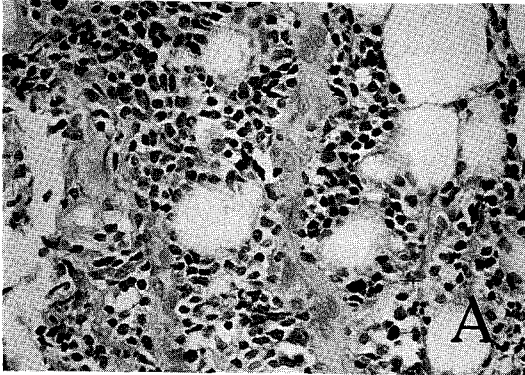


Fig. 3. Pleural Biopsy

A : Diffuse infiltration of large sized malignant lymphoid cells with irregular shaped nucleoli, diffuse large B cell lymphoma.

B : By immunohistochemical stain, the lymphoid cells are positive reaction for L26(B-cell marker).

림프종에 대한 개념은 폐 원발성 비호치킨 림프종의 조직학적 분류에 새로운 전환점을 제공하였다². MALT 림프종은 주로 작은 림프구로 구성된 것에서부터 중심세포성 세포로 이루어진 것에 이르기까지 다양한 cytologic spectrum을 이루며 종양침윤내에 림프상피 병변이 관찰되며 1995년 Fiske 등은 원발성 폐림프종을 B 세포 림프종; 저등급(87%)(MALT형(73%), 림프-형질세포형, 중심모세포/중심세포성, 중심세포성, 그리고 분류되지 않는 형); 고등급(11.4%)(중심모세포형, 면역아 세포형, Burkitt형, 분류되지 않는 형 그리고 저등급 MALT형과 관련된 증거가 있는 형), T세포 림프종 그리고 분류되지 않는 고등급 림프종으로 분류하였다³. 그리고 Atsuhisa 등은 작은 림프구에서부터 중간크기의 림프양 세포로 구성된 B세포 림프종; 큰 림프양세포로 구성된 B세포 림프종; T세포 림프종; 림프종양 육아종성 악성 림프종의 4가지로 분류하고 작은 크기부터 중간 크기까지의 림프양 세포로 구성된 B세포 림프종은 저등급 림프종에 해당되며 큰 림프양 세포로 구성된 B세포 림프종은 고등급 림프종에 해당된다고 기술하고 각각의 형태학적 그리고 면역조직학적 특징과 임상양상을 보고하였다⁸.

저등급 림프종은 50-60대에 가장 호발하고 41%

정도에서 아무런 증상이 없으며 증상이 있더라도 비전형적이며 보통 상용검사로 실시한 흉부 X-선 촬영에서 폐의 병변이 관찰되어 발견되는 경우가 많고 더구나 그 병변이 더 진행되는 소견을 보고 나서야 개흉 폐생검을 의뢰하게 되어 확진은 수개월에서 수년동안 지연되기도 한다. 실제로 과거에 원발성 폐림프종은 양성 경과를 보이는 반응성 림프성 병변과 감별이 어려워 초기 원발성 폐림프종이 가성림프종 또는 림프구성 간질성 폐렴으로 진단 되었다가 나중에야 림프종으로 진단된 경우도 있었다. 그러나 최근에 면역학적 진단 방법의 발전으로 악성 림프종의 단일 클론성을 증명함으로써 다클론성 세포로 구성되어있는 반응성 림프증식증과 감별할 수 있게 되었다. 이렇듯 저등급 폐림프종이 경미한 경과를 보이는 반면 고등급 폐림프종은 주로 60대에 호발하고 체중감소와 함께 기침, 호흡곤란, 객혈 및 흉통 등의 증상을 동반한다. 본 환자의 경우 발열, 기침은 없었으나 체중감소와 점차 진행되는 호흡곤란이 있었다. 흉부 X-선 소견상 저등급 림프종은 주로 경계가 불분명한 국한성 침윤을 주소견으로 하지만 고립성 폐결절 양상으로 나타나는 경우가 50% 정도라는 보고도 있다. 국한성 침윤에서 공기기관지 음영을 흔히 관찰할 수 있고 대부분 경계가 불분명하며 기관지세포성암이나 BOOP(Bronchiolitis

Obliterans Organizing Pneumonia)와 감별을 요하며 장측 흉막을 잘 침범한다. 반면 고등급 림프종은 경계가 분명한 결절 또는 종괴로 나타나며 공기기관지 음영은 드물고 보통 저등급 림프종 보다 공격적인 경과를 거친다. 비교적 경계가 명확한 등근 종괴는 중앙처럼 나타날 수 있는데 이런 경우에 주로 폐암을 의심해 엽 절제술을 시행하여 진단되는 경우가 많다. 흉막과 종격동의 침범은 매우 드물고 주로 더 심각한 경과를 밟는 고등급 림프종에서 볼 수 있는 소견이다. 그러나 X-선 소견은 다양하게 나타날 수 있어 초기 X-선 소견만으로는 저등급과 고등급 림프종을 분명하게 구별할 수는 없다^{2,3,5,7,8}. 본 환자는 내원 당시 실시한 흉부 단순 촬영상 단일 종괴와 흉막유출 소견이 보였으며 흉부단층 촬영을 하였더니 종괴가 흉막에 인접해 있으며 흉막 비후 소견이 보여 폐암에 의한 악성 흉막 유출이 아닌가 생각되었으나 흉막 생검에 의해 diffuse large B cell형으로 진단된 경우로 상당히 진행된 상태의 고등급 림프종이 이와 같은 소견으로 보였던 것이다.

검사소견은 면역전기영동을 시행하면 저등급 림프종에서는 대부분 단일 클론형 gammopathy 특히 IgM type을 흔히 발견할 수 있으나 고등급 림프종에서는 흔치않은 소견으로 만일 본 환자에서 처럼 고등급 림프종에서 단일 클론형 gammopathy가 있다면 저등급 림프종으로부터 발생했을 가능성을 시사한다^{2,5}. β_2 -microglobulin은 악성림프종에서 질병의 정도, 활성도, 전신증상의 유무, 치료반응, 재발 및 예후와 유관한 것으로 알려져 있다⁹. 본 환자의 경우 β_2 -microglobulin 이 2.2mg/L로 증가하여 진행된 악성 림프종임을 시사하며 향후 치료에 대한 반응을 평가하고 경과를 관찰하는데 지표로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

기관지 내시경 소견상 육안적으로 정상인 경우가 57%이고 점막의 염증성 변화를 보이거나 기관지에 림프종성 침윤을 보이기도 한다. 이러한 림프종성 침윤은 저등급 림프종의 성숙 림프구가 통상의 염증반응에서 관찰할 수 있는 림프구와 혼동될 수 있기 때

문에 진단을 위해서는 면역조직화학 방법이 유용하다. 병변부위에서 시행한 기관지 폐포 세척에서 림프구양 세포를 관찰할 수 있으며 면역세포화학 검사를 시행해 단일형의 면역글로블린을 증명해 진단에 이용할 수 있다^{2,5}.

폐기능 검사상 고등급 림프종에서 제한성 환기장애 경향을 보이거나 대부분에서 정상이고 흡연과 관련해 폐쇄성 환기장애를 관찰할 수 있다².

진단은 보통 폐암이 의심되어 치료목적으로 수술적 절제를 시행해 얻은 표본의 조직학적 소견과 면역조직화학 검사를 통해 이루어 졌으며 절제를 통해 완전히 제거할 수 없는 침윤형의 다발성 병변의 경우 개흉술을 통해 폐생검을 시행해서 진단한다. 굴곡성 기관지 내시경을 이용한 경기관지 세침생검법, 경흉부세침생검법 등 덜 침습적인 방법을 통해 진단할 수도 있으나 충분한 표본을 얻을 수 없는 경우 조직학적 그리고 면역조직화학적 형태를 결정하는 데 제한이 따른다. 이에 대해 기관지폐포 세척에서 얻은 검체를 이용해 면역조직화학 검사, 분자생물학적 방법을 이용한 유전자 재배열 분석등을 통해 진단에 이용하는 방법과 중합효소 연쇄반응을 통해 면역글로블린의 heavy chain 유전자를 증폭시켜 그 산물을 얻어 진단하는 방법들이 제안되어 사용되고 있다^{2,3,5,11}. 본 환자의 경우 흉막을 침범한 림프종으로 흉막생검을 시행하여 그 조직병리 소견과 면역조직화학검사상 diffuse large B cell 림프종으로 진단할 수 있었다. Large B-cell 림프종은 성인 비 호치킨 림프종의 30-40%를 구성하며 주로 결절이나 결절의 부위에 급속히 커지는 하나의 종괴로 발현하여 증상을 유발하는 양상으로 나타나며 결절회 부위에 발생하는 경우가 40%에 이른다 Large cell 림프종은 공격적이거나 적극적으로 치료하면 치료가능성이 있으며 모든 형에 대해 치료가 비슷하기 때문에 조직학적 세분류는 어려울 뿐 아니라 실용적이지 못하다⁶.

조직검사상 B세포 림프종은 80% 가량이 저등급 림프종으로 MALT형이 주를 이루며 중심세포성, 림프형질세포성, 비-MALT 그리고 분류되지 않는 경

우도 있다. 중심세포성 세포들은 작은 림프구로 경계가 불규칙한 핵과 창백한 세포질 소견을 보이며 배중심이 20-69%에서 보인다. 고등급 림프종은 대부분 중심아세포성 림프종이며 면역아세포성, 저등급 MALT형과 관련된 경우, Burkitt형 그리고 분류되지 않는 경우도 있다. 주로 아세포는 불규칙한 모양의 핵과 비교적 큰 핵인을 갖고 세포질은 그 양이 중등도이고 호염기성이며 대부분 중심아세포 또는 면역아세포로 구별할 수 없다⁵.

원발성 폐 림프종의 치료에 대하여 Li 등은 저등급 B세포 림프종의 경우 종양의 수술적 절제술만으로 완치 후 대부분 재발하지 않았고 여기에 수술적 절제와 화학요법 또는 방사선 치료를 병합해 치료한 환자군에서 5년 생존률이 84%에 이르며 같은 나이의 정상 대조군과 비교할때 그 생존률에 있어 통계학적으로 차이가 없었다고 보고 하였다. 반면 고등급 B세포 림프종은 더 공격적인 악성 종양으로 결정성 고등급 림프종에서 처럼 복합화학요법이 필요했으며 종양 절제후 화학요법 또는 화학요법과 방사선 치료를 병합했을 때 5년 생존률이 60% 정도였다고 보고하였다. 이렇듯 원발성 폐 림프종의 치료는 수술적 절제가 선호되며 조직학적 형태에 따라 5년 생존률에 다소 차이가 있어 저등급 B세포 림프종은 80-90%인 반면 고등급 B림프종은 40-65%로 예후가 좋지 않았다. 그러나 이러한 연구들은 대부분 비교적 초기단계의 Stage I E 또는 Stage II E에 해당하는 국한성 림프종에 대한 치료 결과였으며 화학요법만 시행한 경우에 대해서는 연구 보고되지 않았다⁵. 결국 원발성 폐림프종의 치료는 종양의 수술적 절제를 근간으로 하지만 아직까지 정확히 정립된 치료지침이 제시되지 않은 실정이다.

환자의 예후에 영향을 미치는 인자로 전신증상(열, 체중감소, 야간발한)이 없는 환자가 있는 환자보다 예후가 좋았으며 단일클론형 gammopathy나 치료 방법 등은 예후에 영향을 미치지 못하는 것으로 알려져 있다^{2,3,5,8}. 본 환자의 경우 개복술과 골수생검을 시행하지 않아 정확한 병기결정을 할 수 없었지만 최소한 Stage II EB 이상의 고등급 B세포 림프종으로

CHOP(cyclophosphamide, epirubicin, vincristine 그리고 prednisolone) 복합화학요법을 시행하였으며 기존의 폐실질내 종괴는 소실되었으나 흉막 유출과 흉막 침범에 의한 비후 소견은 계속되었으며 전신증상이 동반되어 있어 예후는 좋지 않을것으로 생각된다. 이상에서, 앞으로 임상적으로 또는 방사선학적으로 원발성 폐림프종이 의심될 경우 국소성 병변에 대한 치료 목적이 아니라면 수술 등의 침습적 방법 보다 앞서 기술했던 것처럼 확실하게 진단할 수 있는 덜 침습적인 방법들을 통해 고등급 또는 저등급 원발성 폐림프종을 진단하고 그 치료에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

폐의 원발성 림프종은 드문 질환으로 저등급 B세포 림프종이 주를 이루며 경과와 예후가 양호한 반면 고등급 B세포 림프종은 경과와 예후가 저등급 B세포 림프종에 비해 좋지 않다. 그리고 그 치료에 대해서는 아직 정확히 제시된 바가 없고 치료경험들에 대한 증례 보고들이 몇몇 있었다. 본 저자는 폐내 종괴와 흉막삼출이 있었던 환자에서 흉막침범 소견이 있었으며 흉막생검을 통해 비교적 급속한 진행경과를 보이는 diffuse large B cell 림프종을 진단하였으며 cyclophosphamide, epirubicin, vincristine 그리고 prednisolone의 복합화학요법을 6회 시행후 종괴가 소실된 부분관해를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 증례보고 하는 바이다.

참 고 문 헌

1. L'hoste RJ, Fillipa DA, Lieberman PH. Primary pulmonary lymphomas. *Cancer* 1984;54:1397-4062
2. Cordier J-F, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, Diemann Molard A, Dalphin JC et al. Primary pulmonary Lymphoma : a clinical

- study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993;103:201-8
3. Fiche M, Caprons F, Berger F, Galateau F, Cordier J-F, Loire R et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 1995; 26:529-37
 4. Sidney L, Saltzstein. Pulmonary Malignant Lymphomas and Pseudolymphomas : Classification, therapy, and prognosis. *Cancer* 1963;16: 928-31
 5. Li G, Hansmann L, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lung : morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990;16:519-31
 6. Michael N. Koss, Liselotte Hochholer. Peter W. Nichols, LTC William D. Wehunt, Lcdr Angeline A. Lazarus. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung : A study of 161 patients. *Human pathology* 1983;14:1024-38
 7. Michael NK. Pulmonary lymphoid disorders : Seminars in diagnostic pathology. 1995;12:158-71
 8. Atsuhisa Tamura, Hikotaro Komatsu, Jyosuke Homma, Atsushi Nagase, Etsuo Nemoto, Toshikazu Hirai et al. Primary pulmonary lymphoma : relationship between clinical features and pathologic findings in 24 cases. *Jpn J Clin Oncol* 1995;25:140-52
 9. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515-24
 10. 한지숙, 전상일, 김주향, 윤진우, 고유웅, 이삼열 등. 악성 임파종에서 혈청 β_2 -microglobulin에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 1986;30:467-74
 11. Keicho N. Oka T, Takeuchi K, Yamane A, Yazki Y, Totsumoto H. Detection of lymphomatous involvement of the lung by bronchoalveolar lavage. *CHEST* 1994;105:458-62