

□ 원 저 □

원발성 쇼그렌 증후군(Primary Sjögren's Syndrome) 환자에서 발생한 Bronchus-Associated Lymphoid Tissue(BALT) 림프종 1례

한림대학교 의과대학 내과학교실

강민중, 이재명, 이승준, 손지웅, 김동규, 이명구, 현인규, 정기석

= Abstract =

A Case of Bronchus-Associated Lymphoid Tissue(BALT) Lymphoma in the Lung of the Patient with Primary Sjögren's Syndrome

**Min-Jong Kang, M.D., Jae Myung Lee, M.D., Seung Joon Lee, M.D.,
Jee Woong Son, M.D., Dong Gyu Kim, M.D., Myung Goo Lee, M.D.,
In Gyu Hyun, M.D., Ki-Suck Jung, M.D.**

Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital

A bronchus-associated lymphoid tissue(BALT) lymphoma of the lung is a rare disorder of patients with Sjögren's syndrome.

A 49-year-old woman was admitted for an evaluation of exertional dyspnea and general weakness which had persisted for two years. The patient had suffered from dry mouth and dry eyes for five years. The physical examinations showed a coarse breath sound with inspiratory crackles on the whole lung field, particularly on the both basal lungs. The laboratory data disclosed high titers of anti-nuclear antibodies, and anti-SSA (Ro), and anti-SSB (La) antibodies. Chest radiographs demonstrated the presence of bilateral, diffuse, reticulonodular densities in both lungs. Thin-section CT scans showed diffusely distributed mosaic pattern of an inhomogeneous attenuation extending over the entire lung zone. The histological findings from an open-lung biopsy specimen revealed an accumulation of lymphoid cells around the bronchioles and an extension of malignant lymphoma cells from the bronchiolar epithelium toward the alveolar space. Immunohistochemically, the neoplastic cells re-

Address for correspondence :

Ki-Suck Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital
896, Pyungchon-Dong, Dongan-Gu, Anyang, Kyunggi-Do, 431-070, Korea

Phone : 031-380-3717 Fax : 031-380-3973 E-mail : pulmoks@hallym.or.kr

acted positively to the CD 20 antigen and were focally positive for the UCHL 1 antigen. The histological diagnosis was consistent with a low grade marginal zone B-cell lymphoma originating in the BALT. Here, we present a case of a histologically proven BALT lymphoma of the lung in a patient with primary Sjögren's Syndrome. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 179-185)

Key words : Primary Sjögren's syndrome, lymphoma, Bronchus-associated lymphoid tissue(BALT), Mucosa-associated lymphoid tissue(MALT)

서 론

쇼그렌 증후군(Sjögren's Syndrome)은 과거부터 구강 건조증(xerostomia), 안구 건조증(xerophthalmia), 관절염(arthritis)의 삼징후(triad)를 특징으로 하는 전신 질환으로 알려졌으며 병리학적으로는 선조직(腺組織, glandular tissue) 및 비선조직(比腺組織, nonglandular tissue)의 림프구 침윤 및 증식이 주된 소견으로 관찰되는 자가면역성 질환(autoimmune inflammatory disorder)이다.

쇼그렌 증후군은 다른 교원성 질환의 소견을 보이지 않는 원발성 쇼그렌 증후군(Primary Sjögren's syndrome) 및 류마티스양 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 다발성 근염 등의 다른 교원성 질환과 동반되어 발생하는 이차성 쇼그렌 증후군으로 구분된다. 원발성 쇼그렌 증후군에서 누선(淚腺, lacrimal gland) 및 타액선(唾液腺, salivary gland) 이외에 폐(간질성 폐렴, interstitial pneumonitis), 신장(간질성 신장염, interstitial nephritis), 중추 혹은 말초 신경계 병변, 피부의 혈관염 등이 동반되기도 하며 림프종(lymphoma)의 발생 빈도도 높아지는 것으로 알려져 있다. 쇼그렌 증후군 환자에서 림프종이 병발할 경우 다른 장기에 비해 폐에 발생하는 경우는 많지 않은 것으로 알려져 있는데, 그 발생 빈도는 전체 쇼그렌 증후군 환자의 약 1-2% 내외인 것으로 알려졌다^{1,2}. 이처럼 드문 것으로 알려진 원발성 쇼그렌 증후군 환자에서 병발한 'Bronchus-associated lymphoid tissue(BALT) 림프종'의 증례를 최근 저자들이 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○남, 여자 49세

주 소 : 호흡 곤란, 전신 무력감

과거력 : 특이 사항 없음.

현병력 : 환자는 내원 2년 전부터 운동할 때 쉽게 숨이 차고 전신 무력감이 있던 중 내원 직전 시행한 흉부 방사선 촬영에서 이상 소견이 있어 본원으로 전원 되었다. 환자는 일상 생활에는 지장이 없었으나 등산을 하면 일행들보다 숨이 많이 찬다고 호소하였다. 내원 5년 전부터 입이 자주 마르고 눈이 건조한 증상이 점차 심해졌으나 특별한 치료는 받지 않았다.

가족력 및 개인력 : 특이 사항 없음.

계통적 검사 및 이학적 소견 : 내원하여 시행한 계통적 문진에서 환자는 피로감, 안구 건조증 및 구강 건조증을 호소하였다. 또한 운동시 호흡 곤란이 있었으나 기침이나 객담 배출 등은 없었다. 발열, 오한 등도 없었다. 입원 당시 혈압은 110/80mmHg, 맥박 수는 분당 72회, 호흡수는 분당 16회 이었으며 체온은 36.5℃ 이었다. 흉부청진상 호흡음이 거칠게 들렸으며 양측 폐야 전체에 걸쳐 흡기시 악설음이 관찰되었다. 천명음은 들리지 않았다.

검사실 소견 : 입원 당시 시행한 동맥혈 가스 검사상 pH 7.37, 동맥혈 이산화탄소 분압 39.9mmHg, 동맥혈 산소 분압 80.9mmHg, HCO₃⁻ 22.7mEq/L로 측정되었으며 일반 혈액 검사는 혈색소 10.0g/dL, 백혈구 수 5900/mm³, 혈소판 수 450,000/mm³ 이었다. 일반 생화학 검사, 전해질 검사 및 요 검사는 정상이었다. 적혈구 침강 속도(정상 : 0-19)는 96mm/hr

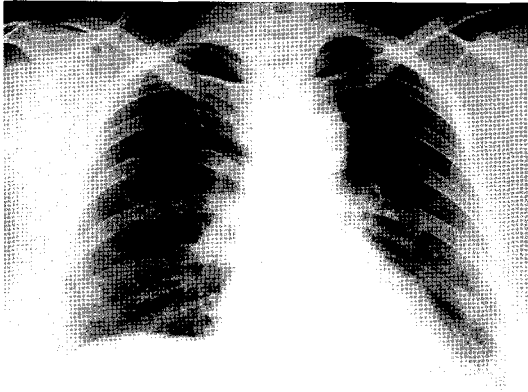
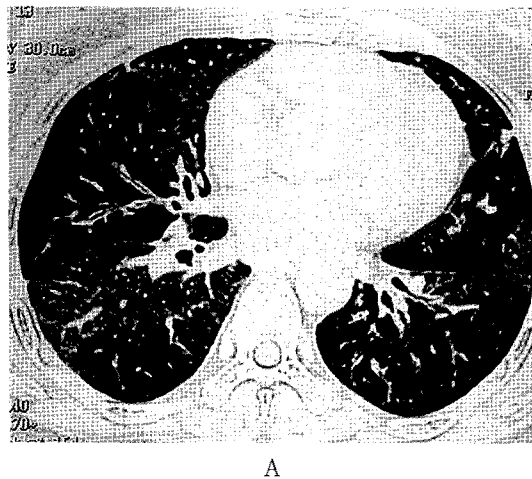


Fig. 1. Posterior-anterior chest radiograph shows diffuse reticulonodular densities in both lungs.

이었고 CRP는 3.99mg/l 이었다. 형광항핵체시험(FANA)이 양성으로 "speckled pattern"을 보였으며 류마티스양인자(rheumatoid factor)는 20IU/ml 이었다. anti-SSA(Ro) Ab 및 anti-SSB(La) Ab는 강양성 소견을 보였으나 기타 anti-ds DNA Ab, anti-Sm Ab, anti-Scl 70 Ab, anti-Sm/RNP Ab 등은 음성이었다.



방사선학적 소견 : 단순 흉부 방사선 사진상 양측 폐에서 미만성의 망상 결절성 음영 증가가 관찰되었으며 특히 폐의 기저부에서 뚜렷하였다(그림 1). 고해상도 흉부 컴퓨터 단층촬영상에서 양측 폐에 걸쳐 미만성 분포를 보이는 모자이크 양상의 비균질성 감쇠(mosaic pattern of inhomogeneous attenuation) 음영이 관찰되었다(그림 2의 a, b). 이러한 모자이크 양상의 감쇠(attenuation) 음영은 흡기 및 호기 시에 차이가 나타나지 않는 특징을 보였다. 또한 균대균대에서 기관지 벽의 두께가 증가되어 관찰되었고 이는 낮은 감쇠(low attenuation) 음영을 보이는 부위에서 더 잘 관찰되었다.

폐기능 검사 : 폐기능 검사상 노력성 폐활량(FVC) 2.18L(예측치의 80%), 1초간 노력성 호기량(FEV₁) 1.49L(예측치의 71%) FEV₁/FVC 66%, DLCO/VA 119%의 소견을 보여 경도의 폐쇄성 환기 장애를 의심하였다.

기관지 내시경 및 개흉 폐생검술 : 기관지 내시경상 특이 소견은 관찰되지 않았으며 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid)의 세포검사 소견은 림프구 45%, 호산구 1%, 폐포대식세포 54%로 림프구의 뚜렷한 증가가 관찰되었다. 위상엽 전분절에서

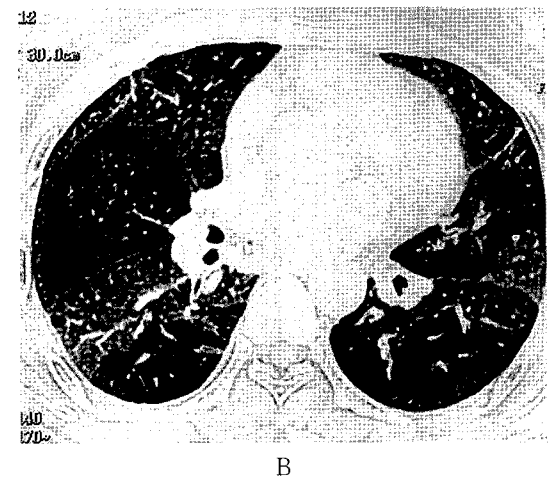


Fig. 2. A. B. Thin-section CT scans show mosaic pattern of inhomogeneous attenuation, before treatment (a) and after treatment (b). Note the smaller caliber of pulmonary vessels and also the presence of bronchial wall thickening within the area of lower attenuation than within the higher

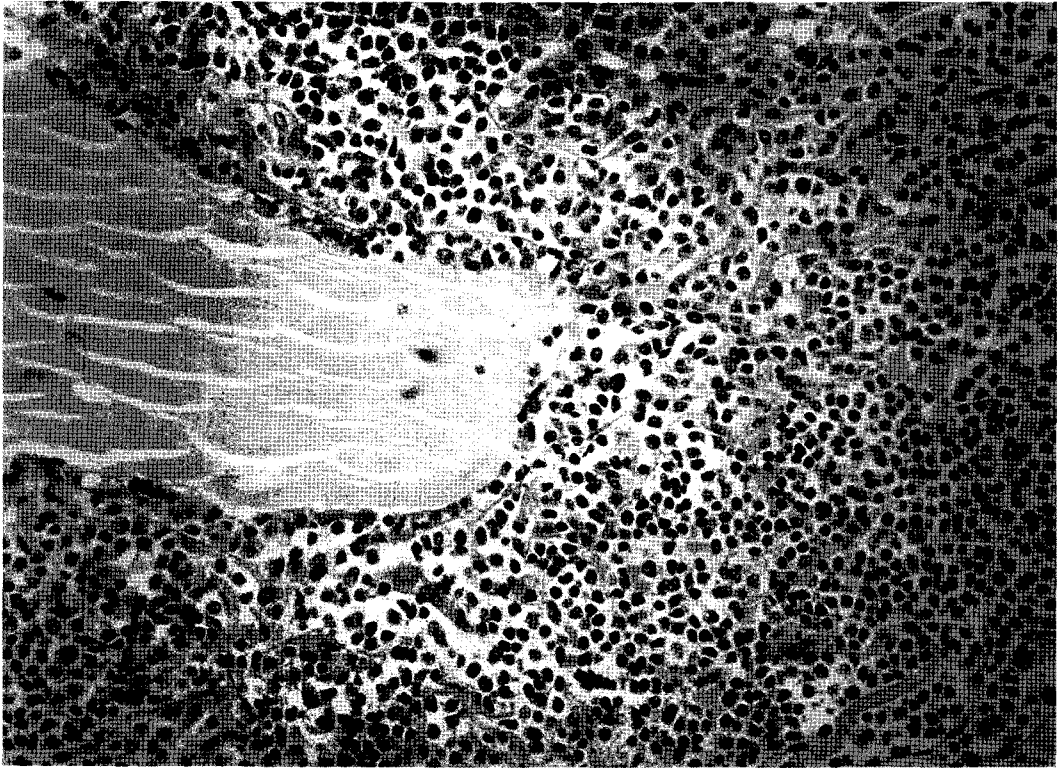


Fig. 3. Light microscopic examination of resected specimen shows diffuse infiltration of marginal zone lymphocytes into peribronchiolar alveolar space (H and E, $\times 100$).

시행한 경기관지 폐생검술(transbronchial lung biopsy)로 얻은 조직 소견상 림프구 침윤이 주로 보였으나 특이 진단명을 얻지는 못하였다. 환자는 개흉 폐생검술을 시행하였다.

병리학적 소견: 개흉 폐생검술로 얻은 폐조직 병리소견상 특히 세기관지 주변의 악성 림프구 증식 및 침윤이 특징적으로 관찰되었다(그림 3). 면역조직화학 검사상 이들 악성 림프구는 CD20 항원에 대해 양성 반응을 보였으며 UCHL 1 항원에 대해서도 부분적으로 양성 반응을 보였다. cytokeratin에 대한 단일클론 항체로 염색한 소견은 이른바 림프상피성(lymphoepithelial) 병변을 시사하였다. 또한 'centrocyte-like' 세포의 모양을 보이는 특징적인 악성 림프구의 침윤 및 기타 형태학적 및 면역 조직화학 검사를 종합하여 "Low grade marginal zone B cell lymphoma

of BALT type"에 해당한 것으로 판독되었다.

임상 경과: 환자는 이후 시행한 골수 조직 검사에서도 악성 림프구의 침윤이 관찰되었다. 이에 전신적 항암 화학 요법을 시행하기로 결정하였고, 'cyclophosphamide + vincristine + prednisolone(CVP)' 복합 화학요법 3회, 'cyclophosphamide + epirubicine + vincristine + prednisolone(CEOP)' 복합화학요법 2회 및 'ifosfamide + Methotrexate + VP-16(etoposide) + prednisolone(IMVP-16/Pd)' 복합화학요법 6회 등 총 10회에 걸쳐 전신 항암화학요법을 치료 받았다. 치료 도중 추적 관찰한 흉부 전산화 단층 촬영술 소견상 미만성 분포의 모자이크 양상의 비균질적 감쇠 음영은 조금 줄어들어 들어든 양상이었으나 그 차이는 크지 않았다(그림 2. (b)). 한편 4개월 후 추적 관찰한 환자의 폐기능 검사 소견 역시 노력성 폐활량

(FVC) 2.09L(예측치의 76%), 1초간 노력성 호기량(FEV₁) 1.42L(예측치의 68%) FEV₁/FVC 68%, DLCo/VA 108%의 소견을 보여 뚜렷한 호전은 관찰되지 않았다. 환자는 항암 화학 요법 치료를 받으면서 임상적으로는 호흡 곤란 등의 증세 개선을 보였고 치료 종결 후 지금까지 약 1년간의 추적 관찰 기간 동안 증세 및 방사선 소견 상의 진행 없이 안정된 상태로 현재 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

쇼그렌 증후군은 누선(淚腺, lacrimal gland) 및 타액선(唾液腺, salivary gland)의 림프구 침윤이 특징적인 자가면역 질환으로 이들 조직 파괴가 진행되면서 구강 건조증 및 안구 건조증이 주증상으로 나타나는 질환이다. 대개의 쇼그렌 증후군 환자에서 림프구 침윤은 누선 및 타액선에 국한되어 있는 것이 보통이지만 5-10% 가량에서는 폐, 췌장, 위장관, 간담도계, 신장, 피부 및 골수 등의 비선조직(比腺組織, nonglandular tissue)에서도 림프구 침윤이 관찰되는 것으로 알려졌다³. 또한 쇼그렌 증후군에서의 림프구 침윤 및 증식은 대개 양성이지만 경우에 따라서는 악성 변환을 초래하여 림프종, 특히 B 림프구 계열의 비호지킨 림프종 발병의 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있는데 과거 한 연구에 의하면 일반인에 비해 림프종 발병의 위험도가 44배나 높다고 하였다⁴. 그 중에서 폐에서 림프종이 병발하는 경우는 상대적으로 다른 장기에 비해 낮아서 331명의 원발성 쇼그렌 증후군 환자로 구성된 코호트를 이용한 연구에서는 단지 3명만이 폐에서 림프종이 병발하여 그 빈도가 1%이었고¹, 이와 비슷한 또 다른 연구에서도 343명의 쇼그렌 증후군 환자 중 3명만이 폐에서 림프종이 발생하였다고 보고하였다².

쇼그렌 증후군 환자에서 림프종이 병발하는 경우에 종종 'low grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue(MALT)'의 형태로 발생

하는 것으로 알려져 있는데 이러한 'MALT 림프종(MALT lymphoma, MALToma)'의 특징으로는 자가 면역성 질환의 병력이 있거나 혹은 만성 염증성 질환과 동반되어 발생하는 경우가 많으며 위장을 침범하는 경우가 약 2/3, 그 외 폐, 유방, 방광, 질막, 신장, 간, 피부, 타액선, 갑상선, 흉선 등에서도 발견된다고 하였다⁵. 이러한 'MALT 림프종'이 폐에서 발견되는 경우, 특히 그 악성 림프종의 기원이 'Bronchus-associated lymphoid tissue(BALT)'에서 유래되었다고 추정하므로 'BALT 림프종'이라고 따로 부르기도 한다.

쇼그렌 증후군과 같은 자가 면역성 질환에서 비호지킨 림프종, 특히 'MALT 림프종'이 호발하는 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다. 다만, 위장에서 발생하는 'MALT 림프종'의 경우 *Helicobacter pylori*에 의해 초래되는 만성적인 위염과 관련이 깊다는 연구^{6,7}가 있는 것처럼 만성 염증성 자극, 혹은 자가 면역 기전에 의한 만성 림프구 침윤 및 다클론성 B-cell의 증식이 초래되고 이후 여러 단계의 염색체 이상 및 암 억제 유전자의 변형 등이 발생하여 초래되는 것으로 추정하고 있다⁸.

처음 'MALT 림프종'이라는 용어가 쓰인 것은 Isaacson 등이 'low grade B-cell gastrointestinal lymphoma'를 기술하면서부터이다⁹. 하지만 이 용어는 과거에 비호지킨 림프종의 분류법으로 흔히 쓰인 'Working Formulation' 분류법에는 특별히 기술되어 있지 않은 용어였다. 이후 'MALT 림프종'에서 관찰되는 악성 림프종 세포의 기원이 림프절의 외투층(mantle zone)과 종자 중심(germinal center) 주변 부인 연변층(marginal zone)에 위치하는 림프구에서 초래된다는 것이 알려지면서 최근에 널리 쓰이는 개정된 'European American lymphoma classification' 분류법에서는 'Extranodal marginal zone B-cell lymphoma'에 해당되는 것으로 정립되었다¹⁰.

쇼그렌 증후군에서 림프구의 폐 침윤에 의해 다양한 형태의 질환이 발생하는 것으로 알려져 있는데, 림프

요 약

구성 기관지염 및 세기관지염(lymphocytic bronchitis & bronchiolitis), 림프구성 간질성 폐렴(lymphocytic interstitial pneumonia), 가성림프종(pseudolymphoma), 그리고 악성 림프종(malignant lymphoma) 등이 대표적이며, 그 외 폐동맥 고혈압, 유전분증(amyloidosis), 늑막염 등도 나타날 수 있다^{3,11,12}.

‘BALT 림프종’의 방사선학적 소견은 다양하게 나타난다. 경계가 불분명한 경화 및 기관지 공기 조영(air bronchogram) 소견, 다발성 결절, 염상 혹은 분절상 폐허탈 및 본 증례에서 보였던 것처럼 모자이크 양 감쇠 음영 등 림프구의 침범 양상에 따라 여러 가지 소견을 보일 수 있다¹³⁻¹⁵.

‘BALT 림프종’의 임상 경과는 대개 무활동성(indolent)의 만성 경과를 밟는 경우가 많은 것으로 알려져 있는데 이는 주로 발생하는 형태가 ‘low grade’의 림프종인 것과 무관하지 않다. 아직 확실한 치료법은 정립되어 있지 않아서 증세 및 침범 정도 등에 따라 수술적 절제술, chlorambucil 단일 약제 화학 요법, 복합 항암 화학 요법 등이 다양하게 선택된다^{5,16}. 최근에는 골수 이식술을 이용하여 쇼그렌 증후군에 병발된 폐의 ‘MALT 림프종’을 완치 시켰다는 보고도 있다¹⁷.

본 증례는 운동시 호흡 곤란 및 전신 무력감을 주소로 내원한 49세의 여자 원발성 쇼그렌 증후군 환자로 방사선 사진 상 비전형적인 간질성 침윤을 보였다. 조직 검사 결과 기존에 알려진 ‘BALT 림프종’의 특징에 합당하였으며 골수 침범이 병발되어 있어 전신 항암 화학 요법을 받았다. 환자는 이후 부분 관해 상태로 외래에서 경과 관찰 중이다.

저자가 아는 범위 내에서 아직 국내에서는 원발성 쇼그렌 증후군 환자에서 병발한 Bronchus-Associated Lymphoid Tissue(BALT) 림프종 증례의 보고를 찾아 볼 수 없었다. 이에 저자들은 원발성 쇼그렌 증후군 환자에서 비전형적인 간질성 침윤을 보일 경우 드물지만 림프종의 가능성을 짚어 봄으로써 정확한 진단 및 치료에 도움이 될 것으로 사료되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

원발성 쇼그렌 증후군(Primary Sjögren’s syndrome) 환자에서 폐에 발생하는 Bronchus-associated lymphoid tissue(BALT) 림프종은 드문 질환이다. 본 환자는 49세 여자 환자로 5년 전부터 안구 건조증 및 구강 건조증이 점차 진행하였으나 그냥 지내던 중 2년 전부터 운동시 호흡곤란 및 전신 무력감이 계속 진행하여 본원에 입원하였다. 흉부청진상 호흡음이 거칠게 들렸으며 양측 폐야 전체에 걸쳐 흠기시 약 설음이 관찰되었다. 형광항핵체시험(FANA)이 양성으로 “speckled pattern”을 보였으며 anti-SSA(Ro) Ab 및 anti-SSB(La) Ab는 강양성 소견을 보였다. 단순 흉부 방사선 사진 상 양측 폐에서 미만성의 망상 결절성 음영 증가가 관찰되었으며 고해상도 흉부 컴퓨터 단층촬영상에서 양측 폐에 걸쳐 미만성 분포를 보이는 모자이크 양상의 비균질성 감쇠(mosaic pattern of inhomogeneous attenuation) 소견이 관찰되었다. 경기관지 폐 조직 생검상 림프구의 침윤이 관찰되었고 개흉 폐 생검술을 이용하여 얻은 폐조직의 병리 소견에서 ‘low grade marginal zone B cell lymphoma of BALT(bronchus associated lymphoid tissue) type’에 합당한 소견을 얻어 원발성 쇼그렌 증후군(Primary Sjögren’s syndrome) 환자에서 폐에 발생한 Bronchus-associated lymphoid tissue(BALT) 림프종으로 확진되었다.

참 고 문 헌

1. Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Divertie MB, Harrison EG Jr. Pulmonary manifestations of Sjögren’s Syndrome. Chest. 1976;70;354-361.
2. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, Osborn J, Danieli MG, Del Papa N, Gerli R, Pietrogrande M, Sabbadini MG, Silvestris F, Valsecchi L. Differential risk of non-Hodgkin’s lymphoma in Italian patients with primary Sjögren’s syndrome. J

- Rheumatol. 1997;24;2376-80.
3. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's Syndrome. *Clin Chest Med.* 1998;19;687-99.
 4. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover T, Kimberly RP, Budman DR, Costa J, Decker JL, Chusod TM. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89;888-892.
 5. Thieblemont C, Berger F, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Opin Oncol.* 1995;7;415-20.
 6. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1993;342(8871);571-4.
 7. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 1994;330;1267-71.
 8. Mariette X. Lymphomas in patients with Sjögren's Syndrome: review of the literature and physiopathologic hypothesis. *Leuk Lymphoma.* 1999;33;93-9.
 9. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer.* 1983;52;1410-6.
 10. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84;1361-92.
 11. Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in primary Sjögren's Syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 1996;2;424-8.
 12. Hansen LA, Parkash UBS, Colby TV. Pulmonary lymphoma in Sjögren's Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1989;64;920-31.
 13. Lee DK, Im J-G, Lee KS, et al. B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT): CT features in 10 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24;30-34.
 14. O'Donnell PG, Jackson SA, Tung KT, Hassan B, Wilkins B, Mead GM. Radiological appearance of lymphomas arising from mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the lung. *Clin Radiol* 1998;53;258-63.
 15. Knisely BL, Mastey LA, Mergo PJ, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: CT and pathologic findings. *AJR* 1999;172;1321-26.
 16. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, Dietemann-Molard A, Dalphin JC, Blanc-Jouvan F, Loire R. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest.* 1993;103;201-8.
 17. Ferraccioli G, Damato R, De Vita S, Fanin R, Damiani D, Baccarani M. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in a patient with Sjögren's Syndrome and lung MALT lymphoma cured lymphoma not the autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60;174-6.