

항암단을 투여 받은 림프절 외 변연부 B세포 림프종 환자에 대한 증례보고

한성수, 조종관, 이연일, 유화승
대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

A Case Report on Extranodal Marginal Zone B Cell of Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Type Lymphoma Treated with *Hangam-dan*

Sung-soo Han, Chong-kwan Cho, Yeon-weol Lee, Hwa-seung Yoo
East-West Cancer Center, Dunsan Oriental Hospital of Daejeon University

ABSTRACT

Objective : The aim of this case report is to drive further studies evaluating the effectiveness of Korean oriental medicine on extranodal marginal zone B cells of MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) type lymphoma.

Methods : This case report is about a patient who was diagnosed with extranodal marginal zone B cell of MALT type lymphoma, who refused chemotherapy and preferred to be treated with Korean oriental medicine. Neck, chest abdomen & pelvis with enhanced computed tomography (CT) and positron emission tomography computed tomography (PET-CT) were performed to evaluate the anticancer effect of *Hangam-dan* (HAD).

Results : The patient diagnosed with MALT showed partial response after receiving 17 months of Korean oriental medical treatment. Neck, chest, abdomen & pelvic CT and PET-CT show decrease in size.

Conclusion : This case report shows a possibility that Korean oriental treatment could offer potential benefits for patients with extranodal marginal zone B cell of MALT type lymphoma

Key words : Extranodal marginal zone B cell of MALT type lymphoma, *Hangam-dan*, Stable Disease

I . Introduction

MALT 림프종(extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT)은 드문 질환이긴 하지만 림프절외 림프종의 가장 흔한 형태이다.

이 림프종은 위장관에서 흔히 발생하는데, 그 중 50-60%가 위에서 발생하고, 위 장관 이외에 결막,

침샘, 피부, 갑상선, 폐, 신장, 방광, 유방, 간 등 신체의 거의 모든 장기에 발생할 수 있다¹⁻⁴. 임상적으로 MALT 림프종은 진단 당시에는 국소적인 병변이 많고 예후도 좋은 것이 일반적인데, 최근 약 20-30%의 환자가 진단 당시에도 다발성 장기침범 혹은 파종성 병변이 있다는 보고도 있다⁵⁻⁶. 하지만 파종성 병변인 경우를 포함하더라도 폐와 위장관을 동시에 침범하는 경우는 드물어 소수의 증례만이 보고되고 있으며⁷⁻⁹ 자세한 임상경과도 잘 알려져 있지 않다. 그리고 생존율에 있어서 저등급의 MALT 림프종의 경우 5년 생존율은 91%, 10년 생

· 교신저자: 유화승 대전광역시 서구 둔산동 1136
대전대학교 둔산한방병원 7 진료실
TEL: 042-470-9132 FAX: 042-470-9006
E-mail: altyhs@dju.ac.kr

존율은 75%로 보고하고 있으나, 고등급의 경우 예후가 좋지 않는 것으로 되어 있다¹⁰.

현재 양방에서는 방사선치료 단독으로 장기간 유지되는 완전관해를 유도할 수 있으나 병리조직 소견이나 병기에 따라 항암화학치료 또는 방사선 치료와 항암화학치료의 병용요법을 고려해야 한다고 보고 있다.

반면 순수 한방 단독치료에 의한 MALT 림프종에 대한 치료 사례가 없는 가운데 국내에서 한방 단독 치료만을 통한 MALT 림프종의 생존율과 관련된 증례보고 및 증례시리즈 등에 대한 연구는 아직 활발하게 이루어지지 않는 상황이며 다만 혈관 중심성 T-세포 림프종의 치료에 있어 한의학 치료의 가능성을 보여주는 사례를 찾아볼 수 있다¹¹.

이에 저자는 MALT 림프종 최종 진단받은 상태에서 환자가 부작용과 고령 등의 우려로 항암화학 요법과 방사선 치료를 포함한 통상적 치료를 거부하고 2006년 2월 13일부터 2007년 7월 12일까지 한방 단독치료를 받은 후 현재까지 장기 생존한 사례가 있어 보고하는 바이다.

II. Case report

1. 환 자 : 오 ○ ○, 여자, 70세
2. 주 소 : 인후통, 무기력, 불면증
3. 현병력

2005월 4월 11일경 인후통의 증상이 있어 서울 OO병원 (3차 의료기관)에서 Nasopharynx, biopsy 검사를 통해 림프절 외 변연부 B세포 림프종 진단

단받고 부작용과 고령 그리고 cerebral infarction 등의 이유로 인해 고식적 항암화학요법 및 방사선 요법 받지 않기로 원하고 한방치료를 위하여 2006년 2월 13일부터 2007년 7월 12일까지 17개월간 한방치료만을 받음.

4. 과거력

- 1987년 자궁근종 진단받고 자궁적출술 시행.
- 1997년부터 당뇨 인지하여 베이슨 0.2 mg, 아 마릴 2 mg, 글리메피리드 2mg 복용중
- 2005년 12월경 Brain CT 상 Left anterior thalamic infarction 진단받고 프레탈정 100mg, 니세틸정 590mg 복용중.
- 2005년경 녹내장 진단받아 코슈 점안제(염산 도르졸라미드 22.26mg, 말레인산티몰롤 6.83mg), 알파간피 점안액 0.15% 사용 중.

5. 가족력 : 특이 사항 없음.

6. 사회적력 : 특이 사항 없음.

7. 진찰소견

내원 당시 인후통, 무기력, 불면증 증상 이외에는 건강한 상태를 보임.

8. 검사실소견

- 1) β 2-Microglobulin (05/04/13) - 3.6ug/ml (Table 1)
- 2) Bone marrow, iliac crest, left, aspiration biopsy (05/04/16)
 - Marrow permeation of Splenic Marginal Zone Lymphoma
- 3) Immunophenotyping (05/04/16)
 - Peripheral involvement of B-lineage lymphoma

Table 1. β 2-Microglobulin range

	05/04/13	05/11/04	06/02/10	07/03/05
β 2-Microglobulin (1.0-2.4) ug/ml	3.6	4.2	3.9	4.6

9. 병리소견

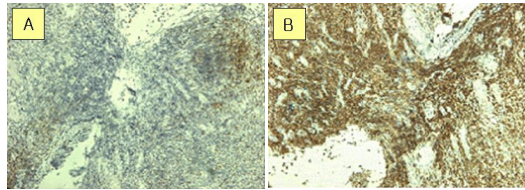


Fig. 1. Nasopharynx, biopsy

- A. 05/04/8 Nasopharynx, biopsy: CD-20 positive
- B. 05/04/8 Nasopharynx, biopsy: BCL-2 positive

1) Nasopharynx biopsy (05/04/08)

비인강 생검 조직의 광학현미경적 소견상 작은 림프구들의 광범위한 미만성 침윤이 관찰되었다. 면역조직화학염색상 중앙세포는 B-세포 표지자인 CD20에 대해 양성 반응을 보였

고, T-세포 표지자인 CD3에 음성반응을 보였으며, BCL-2 단백질표현에 양성 반응을 보여 (Fig. 1) 결국 병리소견상 Diffuse small B cell proliferation, consistent with extranodal marginal zone B cell of MALT type으로 진단되었다.

10. 방사선소견

2006년 4월 25일, 2006년 8월 30일, 2007년 3월 7일 3회 아산병원에서 Neck, Abdomen & pelvic, chest CT 추적 조사시 No interval change 소견을 보였다. 2006년 9월 13일에 촬영한 PET-CT 상에서도 No interval change 소견을 보였고, 2007년 3월 7일 CT상에서는 2005년 11월 4일과 11월 8일 영상과 비교하여 종괴의 크기가 감소하는 소견을 보였다(Table 2), (Fig. 2, 3).

Table 2. Radiological Report

Date	CT, NECK/CHEST WITH ENHANCE/ABDOMEN&PELVIS POST	FUSION WHOLE BODY PET(F-18-FDG)
05/4/28	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lung parenchymal involvement of malignant lymphoma in superior segment of both lower lobe 2. Huge hepatosplenomegaly 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Splenomegaly with diffuse hypermetabolism: Lymphoma involvement 2. Focal hypermetabolism in right lower paratracheal lymph node: Lymphoma involvement 3. Hypermetabolic activity in right tonsil: Lymphoma involvement
05/11/4	Neck> <ol style="list-style-type: none"> 1. Multiple lymph node enlargement in the mediastinum 2. Mosaic attention with ground - glass opacity Chest> <ol style="list-style-type: none"> 3. Splenomegaly. 1. Marked splenomegaly: no interval change in size 2. diffuse lymphadenopathy in above mentioned area: slightly increased in size, as compared with previous study 	-
06/4/25	Neck> <ol style="list-style-type: none"> 1. Slightly decreased degree(<50%) 2. Slightly decreased size of multiple borderline lymph nodes in bilateral level 2 since 05-11-04 Chest> <ol style="list-style-type: none"> 1. No change of multiple lymph node enlargement in mediastinum 2. No change of Mosaic attention with ground-glass opacity. Abdomen & pelvic post> <ol style="list-style-type: none"> 1. No newly developed lesion 2. No change of splenomegaly and multiple enlarged lymph nodes in the abdomen and pelvic since 05/11/8 	-

	Neck> 1. increased size of mass forming enhancing lesion in right palatine tonsil and adenoid since 06-4-25 2. No evidence of enlarged cervical lymph node 3. No change of a retention cyst left maxillary sinus 4. Improved right sphenoid sinusitis.	
06/8/30	Chest> 1. No change of multiple lymph node enlargement in mediastinum 2. No change of Mosaic attention with ground-glass opacity. Abdomen> 1. No interval change of splenomegaly. 2. No newly developed lesion	-
06/9/13		1. No significant change of hypermetabolic lesion in level 2. cervical, right lower paratracheal LN, right tonsil since 05-4-28 3. No change of splenomegaly, hypermetabolism of the spleen since 05-4-28
07/3/7	1. Large soft tissue mass at nasooropharyngeal hypopharyngeal space, pharyngeal, palatine tonsil, decreased in size since 05-11-4 2. multiple lymphadenopathy, Rt. supraclavicular and AP window of mediastinum	-

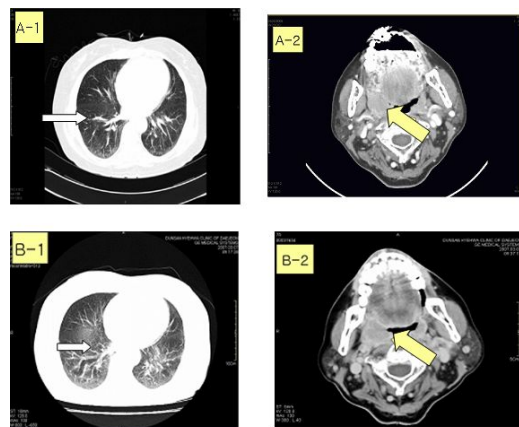


Fig. 2. CT, NECK/CHEST WITH ENHANCE

- A-1. 06/04/25 CT, Chest (enhance): multiple lymph node enlargement in mediastinum
 A-2. 06/04/25 CT, Neck: multiple borderline lymph nodes
 B-1. 07/03/07 CT, Chest (enhance): multiple lymph node enlargement in mediastinum - no interval change since 06/04/25
 B-2. 07/03/07 CT, Neck: mass at nasooropharyngeal and hypopharyngeal space, and pharyngeal and palatine tonsil- decreased since 05/11/04

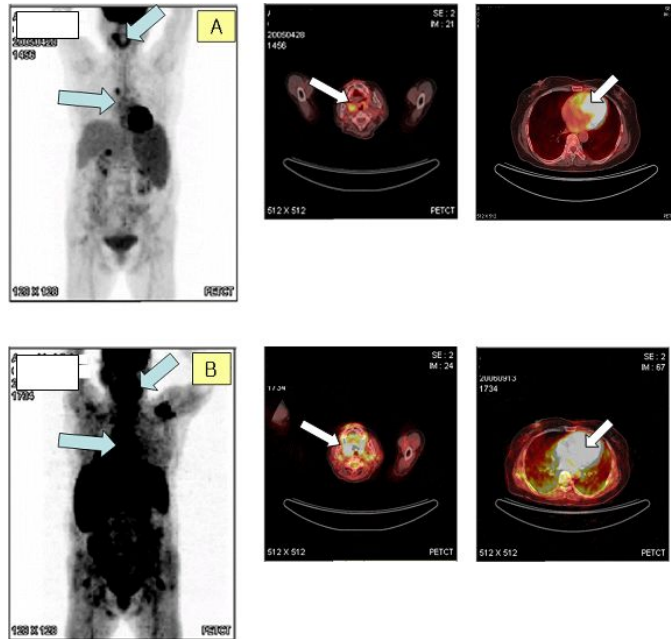


Fig. 3. Fusion whole body PET

- A. 05/04/28 Fusion whole body PET: Lymphoma involvement (splenomegaly and right lower paratracheal lymph node)
- B. 06/09/13 Fusion whole body PET: No interval change since 05/04/28

11. 임상경과

본 환자는 자궁근종 및 당뇨병(1997년), 뇌졸중(2005년), 녹내장(2005년) 과거력이 있는 70세 한국인 여자환자이다. 환자는 2005년 4월 11일 경 서울○○병원에서 림프절 외 변연부 B세포 림프종을 진단받았으며, 진단 당시 병기는 Ann Arbor분류에 의해 Stage IV기에 해당한다. 이후 환자는 부작용과 고령 그리고 cerebral infarction 등의 이유로 항암화학요법과 방사선 치료를 포함한 통상적 치료를 거부하고 한방단독치료를하기로 결정하였다. 2006년 1월 24일 본원에 최초 내원 시 주증상은 무기력 등이었다.

상기환자는 2006년 2월 13일부터 2007년 7월 12일까지 8차례에 걸쳐 입원치료를 받았으며

항암단(Table 1) 투약 등 한방암치료법을 시행 받았다. 이에 치료 경과의 확인 위해 2006년 4월 25일, 2006년 8월 30일, 2007년 3월 7일 3차례에 걸쳐 아산병원에서 Neck CT와 Abdomen & pelvic CT, 그리고 chest CT를 추적조사 하였으며, 이에 대해 No interval change 소견을 보였다. 2006년 9월 13일에 촬영한 PET-CT상에서도 No interval change 소견을 보였으며, 2007년 3월 7일 촬영한 Neck, Chest, Abdomen & pelvis CT상에서는 2005년 11월 4일과 2005년 11월 8일에 촬영한 영상과 비교하여 종괴의 크기가 감소하는 소견을 보였다. 환자는 2008년 8월 25일까지 30개월이 넘도록 생존해 있으며 양호한 전신 상태를 유지하고 있다(Table 3).

Table 3. The clinical symptoms progress (Typical case)

Period	06/02//13 ~ 06/05/06		07/05/12 ~ 07/07/12		08/08/25
	Admission	Discharge	Admission	Discharge	OPD [†]
Symptom*	sore throat ++ weakness ++ insomnia +	sore throat + weakness + insomnia +	weakness ++ insomnia +	weakness + insomnia -	sore throat - weakness - insomnia +
ECOG [‡]	3	2	2	1	0
Medicine	HAD [§] 3T# 3		HAD 3T# 3		-

* Symptom improvement scale: severe (+++), moderate (++) , mild (+), trace (±), eliminated (-)

† OPD: Outpatient department

‡ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale (0: Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction, 1: Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work, 2: Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours 3: Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours 4: Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair 5: Dead)

§ HAD: Hang-Am-Dan

III. Discussion

림프절 외 변연부 B-세포 림프종은 1983년 Isaacsom과 Wright에 의하여 처음으로 MALT림프종이란 용어로 기술되었다¹². 이후 종양 세포의 면역학적, 분자생물학적 소견에 따라 1994년 REAL 분류에서는 ‘Marginal zone B-cell lymphoma, extranodal (MALT) type’로 명명되었고¹³, 2001년 발표된 림프구성 종양의 WHO분류에서는 ‘extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT’로 분류되었다¹⁴.

임상적으로 MALT림프종은 매우 천천히 진행되는 병으로 약 30% 이상에서 다발성 장기침범을 보고하는 것도 있지만, 진단 당시에는 국소적인 병변이 대부분이며, 상당기간 동안 이러한 국소적 병변으로 남아있는 것이 일반적이다.

MALT 림프종의 발생 빈도는 최근 서양의 통계에서는 7.6%로 3위를 차지하고, 우리나라에서는 17.3%로 대세포성 B 림프종 다음으로 높은 빈도를 차지하고 있다. 최근 빈도가 증가하는 이유는 과거에 가성림프종 또는 만성염증으로 진단되었던

질환이 MALT 림프종으로 재분류되는 경우가 많아졌으며 현재는 위 이외에도 타액샘, 갑상샘, 폐 등 신체 거의 모든 장기에서 기술되고 있기 때문이다¹⁵.

폐에서 발생하는 원발성 악성림프종은 드문 질환으로 림프절의 림프종의 약 3.6%를 차지하며 이중 대부분은 저등급 B-세포 림프종인 MALT 림프종이다¹⁶.

MALT 림프종의 형태학적 특징은 정상적인 파이어판(Payer’s patch)의 펌프조직을 닮아 소림프구, marginal zone/monocytoid B세포들이 있으며, 형질 세포 그리고 드물지만 여포아세포(centroblast)와 면역아세포(immuno-blast)가 침윤된다. 병변에는 반응성 림프 여포가 있으며, 종양세포가 상피조직에서 상피를 침윤하여 소위 림프상피병터(Benign lymphoepithelial lesion)를 만든다. 표현형 원으로는 B-세포 표지자인 CD19, CD20, CD22, CD79가 양성이며 보체 수용체인 CD21, CD35도 양성이다. 반면 CD5, CD10, CD234는 대개 음성인데^{3,11}, 본 증례의 경우에도 CD20에 대해 양성반응을 보였고, T-세포 표지자인 CD3에 음성반응을

보였으며, BCL-2 단백질표현에 양성반응을 보였다.

현재 MALT에 대한 치료에 있어 양방에서는 병리조직소견이나 병기에 따라 항암화학치료 또는 방사선 치료와 항암화학치료의 병용요법을 고려해야 한다고 보고 있다. 반면 본 질환과 관련하여 한방에 의한 치료에 대한 입상이 없는 상황이다.

이러한 MALT환자에 대해 본원에서는 항암단(Hang-Am-Dan: HAD)(Table 4)을 약물치료로 복용하게 하였다. 항암단(HAD)은 대전대학교 둔산한방병원 동서암센터에서 개발한 약제로 신생혈관 형성 억제와 면역력 증진하는데 중점을 둔 암치료제이다. 구성 약물은 의이인, 삼칠분, 해마, 동충하초, 산자고, 인삼, 우황, 진주분, 사향으로 총 9가지로 되어있다. 항암단(HAD)은 실험상 암전이 유전자인 MMP-2와 MMP-9의 유전자 발현을 현저하게 억제시켜 신생혈관을 농도 의존적으로 억제시킴이 실험적으로 입증되었고 임상적으로도 각종 암의 재발전이 억제¹⁷⁻²⁰와 항혈관형성 약물²¹로

서 유의성 있는 효능이 보고되고 있는 약물이다.

상기환자는 2005년 4월 림프절 외 변연부 B세포 림프종을 진단받고, 진단 당시 병기는 Ann Arbor 분류에 의해 Stage IV기에 해당하였으나 부작용과 고령 그리고 cerebral infarction 등의 상황을 고려하여 항암화학요법, 방사선 치료와 같은 양방치료를 거부하였다. 결국 2006년 2월 13일부터 2007년 7월 12일까지 8차례에 걸쳐 입원치료를 받았으며 항암단 투약 등의 한방 암치료를 받아왔다.

그리고 이와 같은 한방 단독치료를 통해서 MALT 소견 가진 환자에 대해 현재까지 전이 소견이 없고 종양 크기에 있어 축소된 상황을 유지하고 있으며 전신상태도 양호한 양상을 보이고 있어 한방 단독치료에 의한 유효한 결과를 가진 것으로 보인다. 결국 본 증례 통해 한약에 의한 치료 효과 근거를 제시하고 한방 암 치료의 가능성을 보여주는 것으로서 향후에 이와 관련하여 진일보한 임상연구가 요구되리라 사료되는 바이다.

Table 4. Prescription of Hang-Am-Dan (HAD)

Herb	Scientific name	Relative amount(mg)
Yiyiren (薏苡仁)	<i>Coix lachryma Semen</i>	129.5
Sanchifen (三七粉)	<i>Panax notoginseng Radix</i>	43.0
Haima (海馬)	<i>Hippocampus kelloggi</i>	13.0
Dongchongxiacao (冬蟲夏草)	<i>Cordyceps militaris</i>	13.0
Shancigu (山慈姑)	<i>Cremastra appendiculata Tuber</i>	13.0
Renchan (人蔘)	<i>Panax ginseng Radix</i>	13.0
Niuhuang (牛黃)	<i>Bostaurus Calculus</i>	8.5
Zhenzhufen (珍珠粉)	<i>Pteria martensii</i>	8.5
Shexiang (麝香)	<i>Moschus moschiferus</i>	8.5
Total amount (1 capsule)		250.0

Reference

- Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas: part 1. gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. Ann Oncol. 1997;8:727-37.
- Isacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. Cancer. 1984;53:2515-24.
- Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, Osterreicher C, Valencak J, Penz M, et al. Importance of

- extensive staging in patients with mucosa - associated lymphoid tissue (MALT) - type lymphoma. *Br J Cancer*. 2000;83:454-7.
4. Ivo R, Jasminka Kovacevic-M, Igor A, Damir N, Silva Zupaic-S, Et. al. Surgical resection in the treatment of primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: Retrospective study. *Croatian Med J*. 2002;43:555-60.
 5. Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, Osterreicher C, Valencak J, Penz M, et al. Importance of extensive staging in patients with mucosal sites and bone marrow. *Ann Hematol*. 1998;76:81-3.
 6. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felmean P, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*. 2000;95:802-6.
 7. Graziadei G, Pruneri G, Carboni N, Luminari S, La Targia M, Neri A, et al. Low-grade MALT lymphoma involving multiple mucosal sites and bone marrow. *Ann Hematol*. 1998;76:81-3.
 8. Moon CM, Kim HM, Choi JW, Seo JH, Won SY, Lee CG, et al. A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in the esophagus accompanied by bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma. *Korean J Gastrointest Endosc*. 2003;27:137-42.
 9. Bae JY, Na HS, Choi JS, Choi JH, Park SG, Jang AS, et al. A case of primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of trachea and colon. *uberc Respir Dis*. 2005;59:193-7.
 11. 김용수, 윤성우. 복강내 전이된 혈관 중심성 T-세포 림프종의 한방치료 : 증례보고. *대한암한 의학회지*. 2005;10(1):93-8.
 10. 백광열, 노재형, 허진석, 손태성, 최성호, 조재원, 김성, 김용일. 위장의 점막 연관성 림프조직 림프종(MALT lymphoma)의 임상적 고찰. *대한외과학회지*. 2002;62(6):468-71.
 12. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983;52:1410-16.
 13. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, Dewolf-Peters C, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma study Group. *Blood*. 1994;84:1361-92.
 14. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization Classification of lymphomas: A work in progress. *Ann Oncol*. 1998;9:S25-20.
 15. 김인선. MALT 림프종의 진단기준과 위 이외의 장기에서의 MALT 림프종의 특성. *대한내과학회지* 2000;59:251-53.
 16. Freeman C, Berg JW, Culter SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972;29:252-60.
 17. Kim SD. Study on the anti-metastasis and immune activity of HangAmDan. Daejeon university. Graduate school. 1999.
 18. 유화승, 이용연, 송기철, 최병렬, 서상훈, 조정효, 이연월, 손창규, 조종관. 각종 암환자 69례에 대한 항암단의 항전이 및 재발억제효과. *대한한방내과학회지*. 2002;23(2):165-73
 19. Yoo HS, Son CK, Cho CK. Antitumor effects of HangAmDan (HAD) on 55 patients with advanced gastric cancer. *Korean J of oriental medicine*. 2001;2(1):77-88.
 20. 이용연 서상훈, 유화승, 최우진, 조정효, 이연월, 손창규, 조종관. 항암단을 투여한 대장암환자 83례에 대한 임상보고. *대한한방종양학회지*. 2000;6(1):165-80.

항암단을 투여 받은 림프절 외 변연부 B세포 림프종 환자에 대한 증례보고

21. 이남현, 윤담희, 유화승, 조정효, 손창규, 이연
월, 조종관. 항암단으로 치료한 암환자 100례의

혈청 VEGF, bEGF 및 platelet 수치 변화. 대
한한방내과학회지. 2005;26(4):753-60.