대한악안면성형재건외과학회지: Vol. 20, No. 2, 1998

전신성 홍반성 루푸스 환자에서의 악성임파종 치험례

우순섭 · 강학수 · 이영수 · 심광섭 · 유광희

한양대학교 의과대학 치과학교실

Abstract

MALIGNANT LYMPHOMA IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENT

Soon-Seop Woo, Hag-Soo Kang, Young-Soo Lee, Kwang-Sup Shim, Kwang-Hee Yoo

Dept. of Dentistry, College of Medicine, Hanyang University

Systemic lupus erythematosus is a severe cutaneous-systemic disorder of unknown etiology. It is represented with erythematous patches on the face in a so-called butterfly distribution, and characteristically classified as an autoimmune disease with antinuclear antibodies.

The autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, rheumatoid arthritis have been associated with lymphoid malignancy - leukemia, malignant lymphoma - which could involve various organs(spleen, liver, brain, mediastinal lymph node, supraclavicular lymph node, inguinal lymph node, cervical lymph node etc.).

Many authors have studied about the association of systemic lupus erythematosus and malignant lymphoma, but exact etiology is still unknown. A common viral etioloty for systemic lupus erythematosus has been suggested since virus-like particles have been found in the glomerular endothelium of patients with systemic lupus erythematosus. These oncogenic viruses may be responsible for the higher frequency of malignant lymphoma in patients with systemic lupus erythematosus.

In the other theory, the causes of malignant lymphoma are the defect of immune system due to systemic lupus erythematosus and the long-term use of therapeutics for treatment of systemic lupus erythematosus. When the cellular immune system(delayed hypersensitivity) is impaired by immunosuppressive drugs, it is likely that the body is no longer able to recognize and reject malignant cells as they arise; they continue to grow and divide unhindered. The impairment of the cellular immune system may allow growth of oncogenic virus or the survival of neoplatic tissues.

47-year old female patient treated systemic lupus erythematosus with steroid and immunosuppressive drugs for 5 years visited to our hospital due to elevated mass on left upper anterior maxilla area. By performing biopsy, we diagnosed this lesion as malignant lymphoma and referred to oncologist for chemotherapy. So we report a case of malignant lymphoma due to systemic lupus erythematosus with review of literatures.

I. 서 론

전신성 홍반성 루푸스는 그 원인이 정확히 알려지지 않은 심한 전신피부장애로 안면부에 나비모양으로 분포하는 홍반성 반점을 나타내고 자가면역성질환으로서 면역학적으로는 항핵항체가 있는 것이 특징이다[1].

전신성 홍반성 루푸스, Sjögren 증후군, 류마치스 관절염 등과 같은 자가면역성질환에서는 임파구가 증식하는 종양, 즉 백혈병이나 악성임파종이 나타날 수 있으며, 각종 임파절 및 다양한 장기에 발생된 것이 많이 보고되어 왔다[2]-[9].

전신성 홍반성 루푸스에서 악성임파종이 나타나는 이유에 대해서는 아직 정확히 밝혀진 것은 없으나 몇 가지 가설 및 연구가 있어왔다. 그 가운데 하나인 바이러스성 원인론으로 이 가설에서는 바이러스가 전신성 홍반성 루푸스 환자와 같이 면역반응이 저하되어 있는 환자에게 종양을 발생시키는 활성체로 작용하여 악성임파종이 보다 높은 빈도로 발현될 수 있도록 한다는 것이다.

또 다른 이론에서는 전신성 홍반성 루푸스에 기인한 면역기전의 결함과 장기간의 치료약물이 악성임파종의 원인이라고 한다. 면역억제약물은 세포성 면역체계의 지연과민반응을 약화시키고 악성종양세포의 인식 및 거부반응이 약화되어 악성종양세포가 방해없이 계속 성장, 분열 할 수 있게 한다. 세포성 면역기전의 이상은 계속적으로 종양을 일으킬 수 있는 바이러스의 성장을 가능하게 하고 그 결과 종양조직이 생존할 수 있게 된다.

저자 등은 5년간 전신성 홍반성 루푸스로 스테로이드 및 면역

억제제 등을 투여 받으며 치료받던 환자가 상악좌측전방부에 융기된 종물을 주소로 본과에 내원시 조직검사결과 악성임파종으로 진단되어 내과로 전과후 항암제치료를 시행한 증례를 치험하였다. 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례보고

47세된 여자 환자로 5년 전 쉽게 멍이 들고, 관절통, 안면부 홍반 등을 주소로 내과에 내원하여 전신성 홍반성 루푸스로 진단받고 계속적으로 스테로이드를 투여 받았고, 이때 고혈압 및 신장염, 당뇨병이 병발하여 치료를 받아왔다. 3개월 전 상기도 감염 및 폐렴이 발생하여 본원 내과에서 치료를 받았다. 이 때 치료 도중 상악 전치부에 종창이 발생되어 본과에 의뢰되었다.

내원 당시 구강내 소견으로 좌측 상악 중절치에서 제 2 소구치에 이르는 3×3Cm² 정도의 궤양성 종괴가 있었고, 약간의 압통을 호소하였다(Fig. 1). 파노라마 사진과 교합 사진상에서 상악좌측 중절치에서 견치에 이르는 상악골의 흡수성을 보이는 방사선 투과상이 관찰되었다(Fig. 2). 전산화단층촬영사진 소견으로는 상악골의 좌측 전하방 부위에 약 2.5×3Cm² 크기의 종괴가 있었고, 이 종괴로 인하여 골파괴 및 부유치의 양상이 보였으며, 이 종괴와 연조직상으로 연결되지만 떨어져 있는 또 하나의 종괴가 좌측 상악 구치부에 1.5×1.5Cm² 크기로 관찰되었다. 전방부의 종괴는 피하로 확장되어 안면부 종창을 유발하고 있으며, 상방으로 경구개를 파괴시키면서 비강내로 침범하여 비강저부의 골을 파괴시키고 있다. 좌측 하악각 부위에 약 1×1Cm² 크기의 임파절이 보이고, 동측의 후경부삼각내에도 1Cm미만의 크기를 갖는 다수의 괴사성 임파절이 보였다(Fig. 3). 혈액검사 소견상 백혈구 1010, 헤모글로빈 9.8, 헤마토크리트 28.6%, 혈소판 101000으로 약간의 전반적인 혈구 감소를 보였고, BUN / Cr 은 16/0.8로 정상 범주에 있었다.

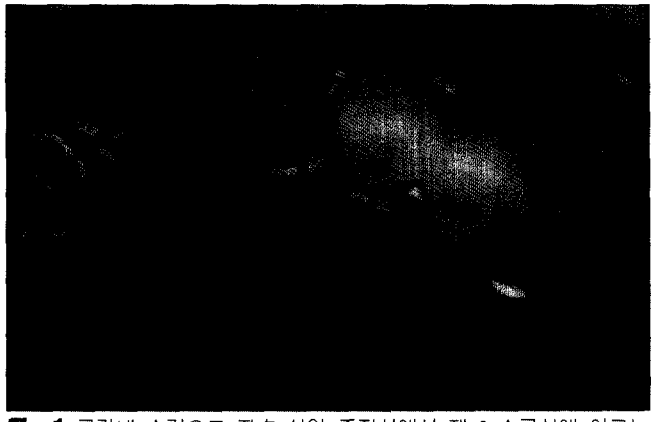

Fig. 1. 구강내 소견으로 좌측 상악 중절치에서 제 2 소구치에 이르는 3×3Cm² 정도의 종괴가 보이고, 궤양이 존재한다.

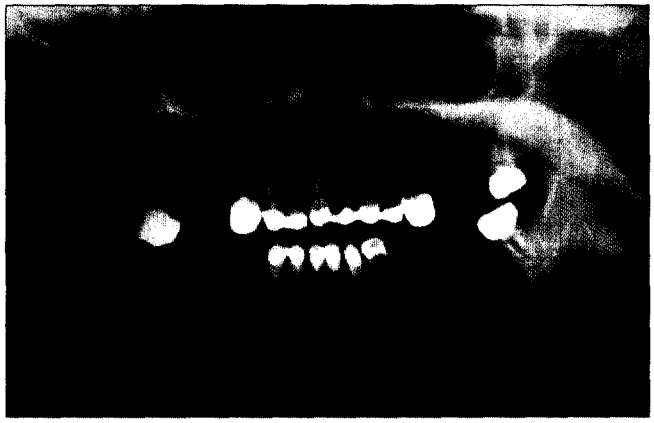

Fig. 2. 파노라마 사진으로 상악좌측 중절치에서 견치에 이르는 상악골을 흡수하는 방사선 투과상이 관찰된다.

악성종양의 임상진단하에 생검을 시행하였다. 조직검사 소견상 고른 분포를 가진 미만성 침윤을 보였고 주변의 다른 세포들과 비교했을 때 거대세포였고 세포질이 비교적 풍부하며 종양세포의 핵은 소포의 모양을 가지며 한 개 내지 세 개까지의 뚜렷한 핵소체를 가지며 종양세포의 유사분열은 비교적 흔히 관찰되었다(Fig. 4). 면역염색에서 B 세포 표지자인 CD20(L-26)에 양성반응을 보였다(Fig. 5). 악성임파종, 미만성 거대세포 B 세포 표현형으로 최종 진단되어 종양내과로 전과하여 항암제 치료를 시행하였다. 입원 당시 골수천자 생검상 46,.××로 정상의 핵형이었으며, 타 조직으로의 전이여부를 확인하기 위하여 흉부 및 복부의 전산화단층촬영을 시행하였다. 종격내에 기관주위, 기관분기부 하방과 전방부위 등에서 다수의 작은 임파절이 보이는데 임파종의 가능성일 수 있으나 크기 범주에 의하여 임상적으로 의미 없어 보였다. 간비대 또는 비장비대는 없었다. 복부 전산화단층촬영사진상 간문부위와 복강동맥 주변, 대정맥 부위에 다방성의 석회화된 방사선불투과성을 보이고 있으며 이는 석회화 임파선염에 의한 소견으로 생각되었다. 흉강내에도 종괴는 보이지 않았다.

Cytoxan(Cyclophosphamide), Adriamycin(Doxyrubicin hydrochlo-

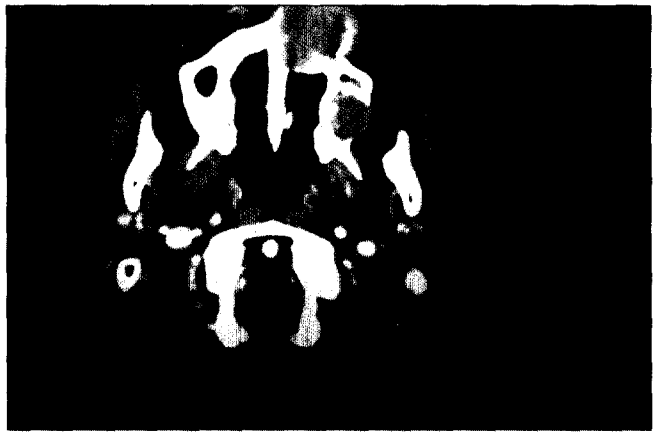

Fig. 3. 전산단층촬영 사진으로 상악골의 좌측 전하방 부위에 약 2.5×3Cm² 크기의 종괴가 있고, 이 종괴로 인하여 골 파괴 및 부유치의 양상이 보이며, 이 종괴와 연조직상으로 연결되지만 떨어져 있는 또 하나의 종괴가 좌측 상악 구치부에 1.5×1.5Cm² 크기로 관찰된다. 전방부의 종괴는 피하로 확장되어 안면부 종창을 유발하고 있으며, 상방으로 경구개를 파괴시키면서 비강내로 침범하여 비강저부의 골을 파괴시키고 있다. 좌측 하악각 부위에 약 1×1Cm² 크기의 임파절이 보이고, 동측의 후경부삼각내에도 1 Cm 미만의 크기를 갖는 다수의 괴사성 임파절이 보인다.

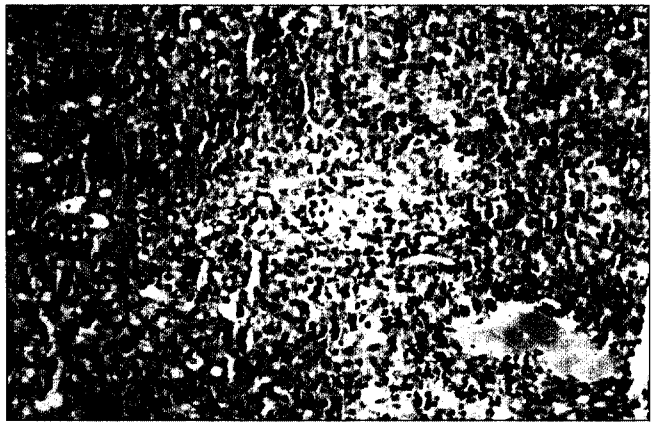

Fig. 4. 조직사진으로 고른 분포를 가진 미만성 침윤이 보이고 주변의 다른 세포들과 비교했을 때 거대 세포이고 세포질이 비교적 풍부하다. 종양세포의 핵은 소포의 모양을 하고 있고, 한 개 내지 세 개까지의 뚜렷한 핵소체를 가지며 종양세포의 유사분열은 비교적 흔히 관찰된다(H&E×400).

Fig. 5. 면역염색 사진으로 세포 주변을 따라 진하게 염색되어 B 세포 표지자인 CD 20(L-26)에 양성반응을 보인다(immunostain×400).

Table 1. Chemotherapeutic treatment

1st cycle			2nd - 6th cycles		
D1	Cytoxan	900mg	D1	Cytoxan	942.5mg
	Adriamycin	35mg		Adriamycin	36.3mg
	VP-16*	166mg		VP-16	174mg
D8	Ara-C**	420mg	D8	Ara-C	435mg
	Bleomycin	7mg		Bleomycin	7.3mg
	Vincristine	2mg		Vincristine	2mg
	Methotrexate	168mg		Methotrexate	174mg
	Leukovorin	25mg every 6hrs x 8		LV***	36mg every 6hrs x 8
D1-D14 PD		80mg #2			

VP-16*: etoposide, Ara-C**: cytocin arabinoside, LV***: leukovorin

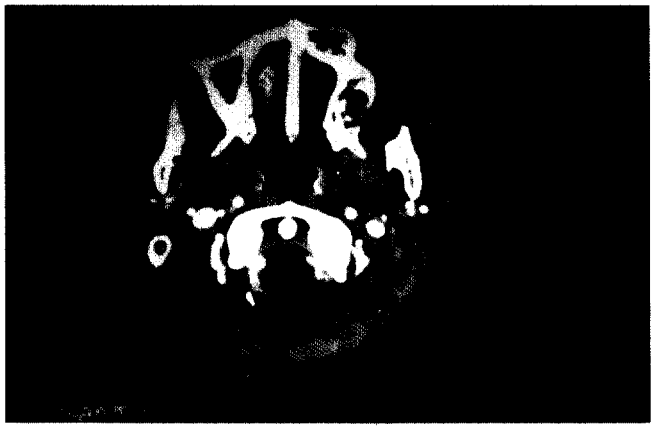

Fig. 6. 항암제 치료 후 전산단층 촬영사진으로 종괴가 있던 부위에 반흔만 남기고 치유된 상을 볼 수 있다.

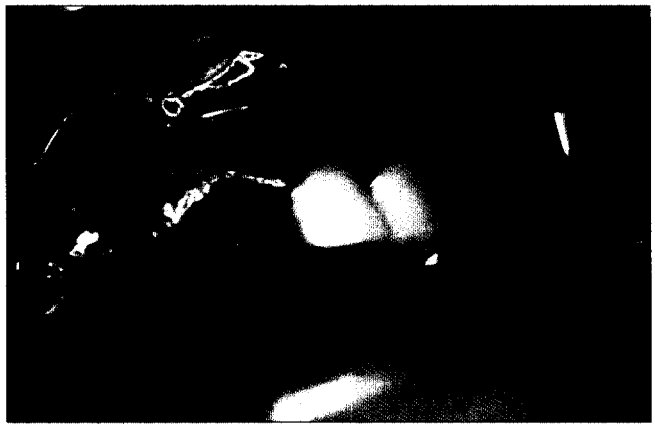

Fig. 7. 종괴가 없어진 것을 볼 수 있고, 방사선 치료로 인한 점막의 염증이 보인다.

ride), VP-16(Etoposide), Ara-C(Cytarabin hydrochloride), Prednisone, Bleomycin, Vincristine, Methotrexate, Leukovorin을 사용하여 항암제요법을 시행하였다(Table 1). 시행도중 캔디다증이 발생하여 Fluconazol 투여 및 Nystatin으로 구강 세정을 시행하였다. 상기 약제들로 6 회 시행 결과 임상적으로 구강내 병소의 완전 관해를 볼 수 있었다(Fig. 6, Fig. 7). 추후 재발 방지를 위하여 추가적인 방사선 치료를 시행하였다.

Ⅲ. 고 찰

전신성 홍반성 루프스는 그 원인이 정확히 밝혀지지 않은 자가면역성 질환으로 항핵 항체가 검출되는 것이 특징이고, 피부 장애로 나비모양의 발진이 얼굴에 나타나며, 심장과 관련되어 부정형적인 판막의 심내막염 등이 나타나기도 하며, 신장과 관련하여서는 사구체 모세혈관의 유섬유성 비대가 나타나는 경우도 있다[1].

자가면역성질환인 전신성 홍반성 루프스, Sjögren 증후군, 결절성 다발성 동맥염, 류마치스 관절염 등의 질환을 가지고있는 환자에서 임파계 악성종양 즉 Hodgkin's, non-Hodgkin's 임파종, 만성 임파구성 백혈병 등이 자주 발생하는 것이 보고되어 왔다. 또한 원판상 홍반성 루푸스에서도 악성임파종의 발생이 보고된 바 있다[10].

이 중 악성임파종이 가장 많아 경부 임파절, 서혜부 임파절, 액와부 임파절 등의 임파절과 흉골, 비장, 간, 골수, 종격, 신장, 뇌, 장 등 다양한 부위에 발생하였음이 보고되었다.

자가면역성 질환을 유발시킨 백서 실험 모델에서도 악성임파종의 발현 빈도가 상당히 높아진다는 보고가 있다[11,12].

자가면역성질환을 가진 환자에서 임파종이 자주 나타나는 원인에 대해서는 몇 가지 가설이 제기 되었다.

먼저 과거의 견해로 Daniel은 면역 질환에서 임파구의 금지된 클론의 증식, 임파계의 반복된 자극, 환자가 두 질환 모두 발생할 가능성이 높은 사람인 경우의 3가지를 제시하였다[4].

현재는 주로 바이러스, 면역억제약물, 세포성 면역 체계의 이상이 설득력 있게 받아들여지고 있다.

Grausz[13]등은 악성임파종 환자의 신생검을 통해 신사구체 내피에서 바이러스와 유사한 입자들을 발견하였고, Evans [14]등은 전신성 홍반성 루프스 환자에서 Epstein Barr 바이러스의 역가가 증가하였음을 밝혔고, Henle[15]등은 Burkitt's 임파종 환자에서 EB 바이러스의 항체역가가 증가하였다고 하여 바이러스가 전신성 홍반성 루프스 환자와 같이 면역반응이 저하되어 있는 환자에게 종양을 발생시키는 활성체로 작용하여 악성임파종이 보다 높은 빈도로 발현될 수 있도록 한다는 것이다. 하지만 이 바이러스가 악성종양을 발생시켰는 지에 대한 직접적인 증거는 없다.

자가면역성 질환을 치료하기 위하여 사용되는 corticosteroid, azathioprine, chloroquin과 같은 면역억제약물이 종양발생에 중요한 원인이 될 수 있다는 주장이 있다. 신장 이식과 같은 동종 장기이식을 받은 환자에서 면역억제제 투여가 악성 종양 발생을 증가시킨다는 보고들이 있고[16]-[18], Sharpstone[19]등은 신증후군 환자에서 prednisolone이나, azathioprin과 같은 면역억제제를 투여하여 악성임파종이 발생했다고 보고하였다. 한편, Berliner [20]는 임파종 환자에서 항암제 투여후 6년이 지나서 전신성 홍반성 루프스가 발생했다고 보고한 것도 있다.

전신성 자가면역질환의 환자에서 세포성 면역체계의 이상이 종양발생의 원인이 된다는 주장이 있는데 이는 지연과민반응이 제대로 일어나지 못해서 돌연변이 세포나 다른 비정상적인 세포를 인지하고 파괴하지 못한다는 것이다. Eleanor[2]는 이런 전신성 자가면역질환의 환자에서 악성 세포가 발생하면 더 이상 인체가 이 세포를 거부하지 못하기 때문에 계속 분열하고 증식할 수 있다고 하였고, 종양원성 바이러스의 성장이나, 신생물의 생존을 계속 허용할 수 밖에 없다고 하였다.

Green[3]등은 전신성 홍반성 루프스의 치료 시작으로부터 임파계 악성종양이 발생하기까지 2개월에서 12년까지 다양하나 평균 5년정도 걸렸다고 보고하였고 본 증례에서도 5년이 소요되었다.

참 고 문 헌

1. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V : Pathologic basis of Disease. Philadelphia, PA, Saunders, 1984;180 - 189
2. Eleanor AL : Development of Malignant Cerebral lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus treated with immumosuppression. Arthritis Rhreumatism 1972;15:183.
3. Green JA, Dawson AA, Walker W : Systemic lupus erythematosus and lymphoma. Lancet 1978;ii:753.
4. Miller DG : The Association of immune disease and malignant lymphoma. Ann Intern Med 1967;66:507.
5. Andreev VC, Zlatkov NB : Systemic lupus erythematosus and neoplasia of the lymphoreticular system. Br J Dermatol 1968;80:503.
6. Louie S, Schwartz RS : Immunodeficiency and the pathogenesis of lymphoma and leukemia. Semin Hematol 1978;15:117.
7. Takahashi R : Autoimmune blood disorders and the development of malignant lymphoma. Recent Adv RES 1984;24:76.
8. Buskila D, Gladmann DD, Hannah W, et al : Primary malignant lymphoma of the spleen in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1989;16:993.
9. Sutton E, Malatjalian D, Hayne OA, et al : Liver lymphoma in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1989;16:1584.
10. Efira A, Unger J, Bougaenko : Association of discoid lupus and malignant lymphoma. Dermatologia 1981;163:282.
11. Mellors RC : Autoimmune disease in NEB/BL mice II. Autoimmunity and malignant lymphoma. Blood 1966;27:443.
12. Murphy ED, Roths JB : Autoimmunity and lymphoproliferation induction by mutant gene 1 pr, and acceleration by male - associated factor in strain BXSB mice. Genetic Control for Autoimmune Disease. Elsevier North Holand, New York 1978;207-221.
13. Grausz H, Earley LE, Stephens BG, et al : Diagnostic import of virus - like particles in the glomerular endothelium of patients with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1970;283:506.
14. Evans AS, Niederman JC, Rothfield NF : EB virus and other viral antibody levels in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol 1971;14:160.
15. Henle W, Henle G, Clifford P, et al : Antibodies to Epstein - Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. J Nat Cancer Inst 1969;43:1147.
16. Swanson MA, Schwartz RS : Immunosuppressive therapy. New Engl J Med 1967;277:163.
17. Schneck SA, Penn I : De novo brain tumours in renal transplant recipients. Lancet 1971;1:983.
18. Doak PB, Montgomerie JZ, North JDK et al : Reticulum cell sarcoma after renal homotransplantation and azathioprine and prednisolone therapy. Br Med J 1968;4:746.
19. Sharpstone P, Ogg CS, Cameron JR : Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults ; II. A controlled trial of prednisolone and azathioprine. Br Med J 1969;2:535.
20. Berliner S, Sidi Y, Mor C, et al : Systemic lupus erythematosus six years following chemotherapy for malignant lymphoma. Scand J Rheumatol 1985;14:276.

저자연락처
우편번호 471-701
경기도 구리시 교문동 249-1
한양대학교 의과대학 부속 구리병원 치과
우 순 섭

Reprint requests
Soon-Seop Woo
Dept. of Dentistry, Kuri Hospital, College of Medicine, Hanyang Univ. 249-1, Kyomoon-dong, Kuri-City, Kyunggi-do, 471-701, Korea
Tel. (0346)60-2666 Fax. (0346)557-8833