Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 45, No. 1, Feb, 1998

□증 례□

폐결핵으로 오인된 역형성 거대세포 림프종 1례

경북대학교 의과대학 내과학교실[1], 해부병리학교실[2],
계명대학교 의과대학 해부병리학교실[3], 동국대학교 의과대학 내과학교실[4]

**현동우[1], 박재용[1], 강태경[1], 박기수[1], 박태인[2], 김창호[1],
손상균[1], 권건영[3], 이규보[1], 정태훈[1], 권 삼[4]**

= Abstract =

A Case of Anaplastic Large Cell Lymphoma Misdiagnosed as Pulmonary Tuberculosis

Dong Woo Hyun, M.D.,[1] Jae Yong Park, M.D.,[1] Tae Kyung Kang, M.D.,[1] Ki Soo Park, M.D.,[1] Tae In Park, M.D.,[2] Chang Ho Kim, M.D.,[1] Sang Kyun Sohn, M.D.,[1] Kun Young Kwon M.D.,[3] Kyu Bo Lee, M.D.,[1] Tae Hoon Jung, M.D.,[1] and Sam Kweon, M.D.[4]

Department of Internal Medicine[1], Pathology[2], Kyungpook National University, School of Medicine, Taegu, Korea
Department of Pathology[3], Keimyung University, Taegu, Korea
Department of Internal Medicine[4], Dongkook University, School of Medicine, Pohang, Korea

Anaplastic large cell lymphoma(ALCL) is a recently recognized large cell lymphoma characterized by large pleomorphic cells, with prominent nucleoli, expressing the CD30(Ki-1) antigen. It is often misdiagnosed as metastatic carcinoma, malignant histiocytosis or Hodgkin's disease.

Primary pulmonary ALCL is extremely rare although it frequently involves extranodal sites, e.g. skin, bone, gastrointestinal tract, soft tissue and lung. We report a case of ALCL suspected as primarily involving lung.

Key words : Anaplastic large cell lymphoma, Lung.

서 론

역형성 거대세포 림프종(anaplastic large cell lymphoma)은 CD30(Ki-1) 항원 양성인 다형태성 거대종양세포로 구성된 림프종으로, 1985년 Stein 등[1]에 의해 처음으로 보고된 이후 1988년 Updated Kiel 분류[2]와 1994년 Revised European American Lymphoma(REAL) 분류[3]에서 림프종의 새로운 아형으로 분류되었다.

역형성 거대세포 림프종은 피부, 연부조직, 골, 폐 등의 림프절외 침범이 흔하며, 병리학적으로는 전이암, 악성 조직구증과 호지킨병 등으로 오진되기 쉬워

이들 질환과의 감별진단이 필요하다.

국내에서는 피부, 골, 위장관, 흉막를 침범한 예[4~6]가 보고된 바 있으나, 폐에서 원발성으로 발생한 예에 대한 보고는 국내외적으로 드물다. 저자들은 발열, 체중감소, 야간 발한 등의 증상과 흉부 X-선 사진상 폐경화의 소견이 있었던 환자에서 원발성 폐 역형성 거대세포 림프종으로 추측되는 1례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이 ○ ○, 여자, 39세

주 소 : 고열

현병력 : 내원 1개월 전부터 고열, 전신쇠약감, 야간 발한으로 개인의원에서 대증치료를 하였으나 증상의 호전이 없어 내원하였다. 간헐적인 마른 기침이 있었으나 농성객담, 객혈 및 흉통은 없었으며, 최근 3개월간 7Kg의 체중감소가 있었다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음

이학적 소견 : 혈압은 120/80mmHg, 맥박은 분당 110회, 호흡수는 분당 22회, 그리고 체온은 38.8℃였다. 환자는 만성병색이었으나 의식은 명료하였으며 창백하지 않았고 황달은 없었다. 흉부 청진상 양측 폐상부의 호흡음의 감소가 있었으며, 림프절종대와 간비장종대 소견은 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 10.6g/dl, 백혈구 4,780/mm^3, 혈소판 313,000/mm^3 였고, 도말검사상 특이소견은 없었다. 간기능검사, 신기능검사 그리고 혈청 전해질은 모두 정상이었다. 혈청 LDH는 891IU/L, ESR 64mm/hr, CRP 4.15mg/dl로 증가되어 있었으며, NSE(neuron specific enolase)와 CEA(carcinoembryonic antigen)은 정상범위였다. 객담 세균배양검사, 항산균 도말 및 배양검사는 음성이었고, 세포검사상 악성세포는 없었다. 기관지경검사상 특이소견은 없었으며 기관지세척 항산균 도말 및 배양검사도 음성이었다. 경기관지 폐생검상 비정형세포와 많은 림프구로 구성된 건락성 괴사가 없는 육아종성 염증병변이 있었으며(Fig. 1). 골수검사상 특이소견은 없었다.

방사선소견 : 단순 흉부 X-선 사진과 흉부 전산화단층촬영상 양측 폐상엽에 공기기관지 조영상이 있는 폐경화소견이 있었으며, 흉막액저류와 림프절의 종대는 없었다(Fig. 2, 3).

임상경과 및 치료 : 경기관지 폐생검소견에 의거하여 폐결핵으로 추정하에 항결핵제를 1개월간 투여하였으나 임상증상과 흉부 X-선상 폐의 병변이 악화되었으

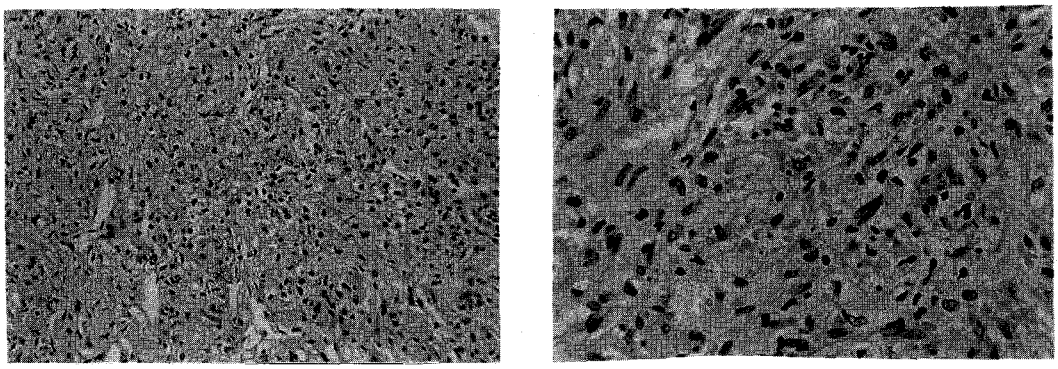

Fig. 1. Transbronchial lung biopsy shows granulomatous inflammation with suggestive pleomorphic large cell and lymphocyte infilteration(H&E stain, left : ×100, right : ×400).

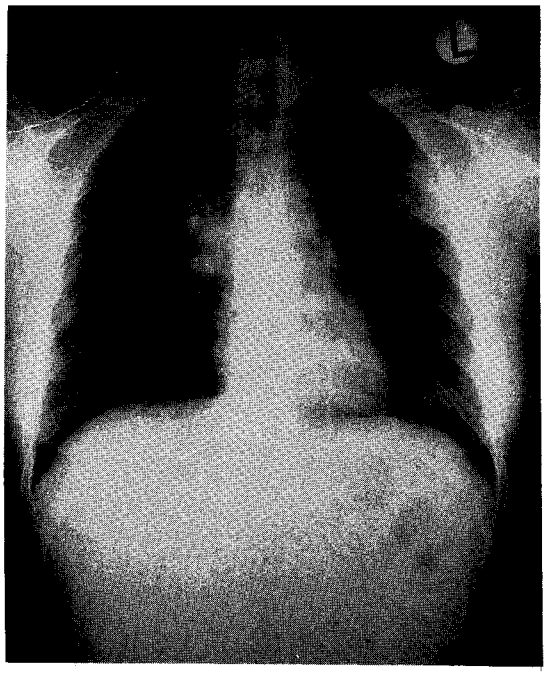

Fig. 2. Chest X-ray shows ill-defined mass like consolidation in both upper lung fields.

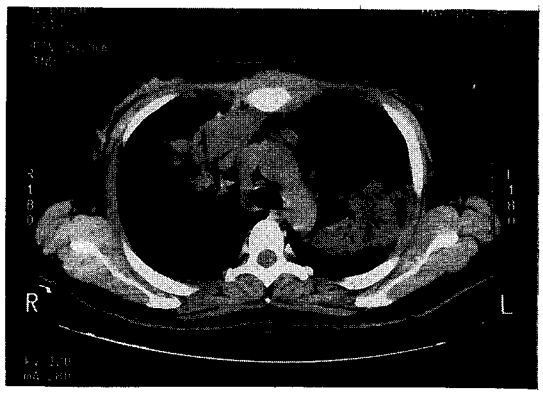

Fig. 3. Chest CT scan shows consolidation with air-bronchogram in both upper lung fields.

며(Fig. 4), 좌측 전흉부에 동통을 동반한 5×4cm 크기의 연부조직 종괴가 발생하여 재입원하였다. 컴퓨터 단층촬영유도하 경피적 폐생검 및 연부조직 생검을

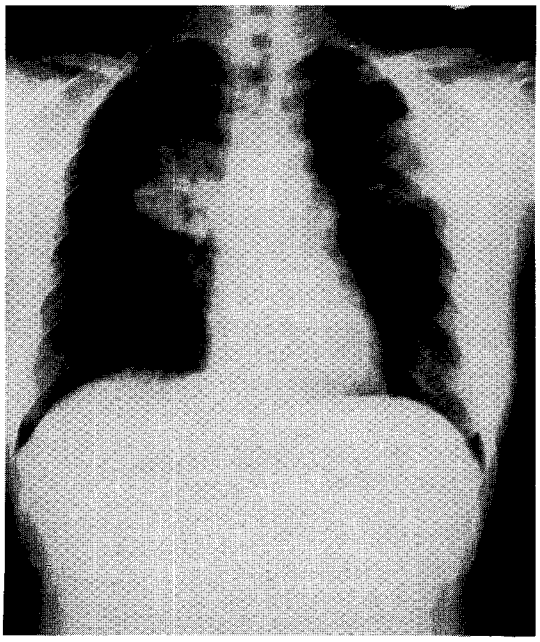

Fig. 4. Chest radiography shows increased mass like consolidation compaired with previous radiograph.

시행하였다. 연부조직의 병리조직학적 검사상 뚜렷한 핵소체와 풍부한 세포질을 가진 다형태성 거대세포들이 관찰되었으며(Fig. 5), 면역조직검사상 CD30(Ki-1), CD45RO에 양성반응을 보였고, CD15와 EMA에는 음성반응을 보였다(Table. 1). 폐조직은 불충분하여 진단적 가치는 없었으나 연부조직의 병리조직학적 검사와 유사하였고 1개월전 실시한 경기관지 폐생검소견을 재확인한 결과 비정형세포는 다형태성 거대세포로 생각되었다. 염색체이상을 규명하기 위해 종양조직으로부터 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)을 실시하였으나, t(2 ; 5)의 염색체 이상소견은 없었다. 환자의 전신상태가 불량하여 개흉 폐생검은 실시하지 못하였다. 이상의 결과로 폐와 연부조직에서 발생한 역형성 거대세포 림프종으로 진단하고 항암화학요법을 시행하였으나, 환자는 치료 후 심

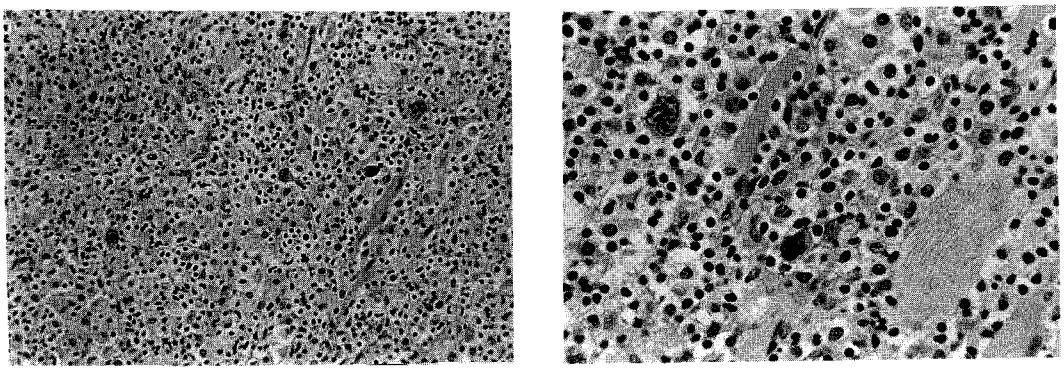

Fig. 5. Soft tissue biopsy shows pleomorphic large cells with prominent nucleoli and abundant cytoplasm(H&E stain, left : ×200, right : ×400).

Table 1. Results of moncolonal antibody in immunophenotypes

CD	Monoclonal antibodies	Results in our patient	Reported reactivity
CD 45	LCA*	+	Leukocytes
CD 15	Leu M1	−	Granulocytes, antivated T-cell, RS-cells
CD 20	L 26	±	B-cell
CD 30	Ber-H2	+	Activated T-cells, RS§-cells
CD 45RO	UCHL1	+	T-cells
−	EMA⁺	−	Epithelial cells, some lymphomas

* : leukocyte common antigen ⁺ : epithelial membrane antigen
§ : Reed-Sternberg cell

한 범혈구감소증과 폐렴 및 폐 칸디다증으로 인한 호흡부전으로 사망하였다.

고 안

악성 림프종은 호지킨병과 비호지킨 림프종으로 분류된다. 비호지킨 림프종은 호지킨병과 달리 발병원인, 면역학적 성상과 유전적 성상, 병리학적 특성, 임상소견 등이 매우 다양한 이질적 종양군이며, 이러한 특성으로 인해 여러 가지 분류법이 사용되고 있다. 1960년대 부터 세포의 형태학적인 분화에 기초를 둔 Rappaport 분류[7]가 초기에 사용되었으며, 1982년부터는 임상적 양상에 근거를 둔 Working Formulation[8]이 널리 사용되어져 왔다. 그러나 최근에는 분자면역학의 발달로 새로운 질환이 알려지면서 세포의 기원에 따라 분류한 Revised European American Lymphoma(REAL) 분류[3]가 제시되어 사용되고 있으며, 기존의 Working Formulation에는 분류되지 않은 외투세포 림프종(mantle cell lymphoma), 연변층 B-세포 림프종(marginal zone B-cell lymphoma), 말초 T-세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma), 역형성 거대세포 림프종(anaplastic large cell lymphoma) 등이 새로 포함되었다.

역형성 거대세포 림프종(anaplastic large cell

lymphoma)는 1985년 Stein 등[1]에 의해 이전에 악성 조직구증, 전이암, 호지킨병 등으로 진단된 종양세포에서 CD30(Ki-1) 항원의 표현을 보인 다형태성 거대종양세포를 역형성 거대세포 림프종으로 최초로 기술한 이래로 Ki 1+ 림프종으로 명명되었고 그후에 Updated Kiel[2] 분류와 보다 최근에 Revised European American Lymphoma(REAL) 분류[3]에서 역형성 거대세포 림프종으로 보고되었다.

조직학적으로 종양세포는 심한 다형태성을 보이며, 뚜렷한 핵소체를 가진 화환모양 또는 말굽모양의 핵과 풍부한 세포질을 가지며, 표피세포 혹은 조직세포양 모양을 보인다. 드물게 Reed-Sternberg양 세포가 관찰되기도하며, 미만성 혹은 여포주위를 따라 침윤하는 양상을 보인다. 이러한 조직학적인 소견으로 역형성 거대세포 림프종은 전이암, 육종, 호지킨병 및 악성조직구증 등으로 오진되기 쉽다[1,9].

면역조직학적 검사상 종양세포는 거의 모두 CD30 (Ki-1) 항원에 양성반응을 보이며, $CD25^{+/-}$, EMA (epithelial membrane antigen)$^{+/-}$, $CD45^{+/-}$, $CD15^{-/+}$, $CD3^{+/-}$, $CD43^{+/-}$, $CD45RO^{-/+}$, $CD68^{-}$를 나타낸다. 종양세포의 60~70%는 T-세포와 관련된 항원(T-cell associated antigen)인 CD3, CD43과 CD45RO에 양성반응을 보인다[10]. 본 증례에서는 조직학적 검사상 세포질이 비교적 풍부하고 핵소체가 뚜렷한 다형태성의 거대종양세포가 관찰되었으며, 면역조직검사상 CD30, CD45RO에 양성반응을 보였다.

역형성 거대세포 림프종은 주로 20~30대의 젊은 남자에서 호발하며, 호지킨병과 비슷한 연령분포를 보이고 비호지킨 림프종의 2~7%를 차지하는 드문 질환이다[11]. 대부분 원발성으로 발생하지만 말초 T-세포 림프종, 균상 식육종, 호지킨병 등에서 속발성으로 발생할 수 있으며, 속발성인 경우는 예후가 좋지 않다[12,13]. 유전적 이상으로는 원발성 전신적인 형태인 경우에 70% 정도에서 t(2 ; 5)가 특징적으로, 호지킨병과의 감별진단에 유용하며, 50~60%에서는 T-세포 수용체 유전자의 재배열이 보고되고 있다[13,14]. 임상양상은 크게 두가지 형태로 구분된다. 첫째는 림프절과 림프절외 조직에서 발생하는 전신적인 형태로 고등급의 림프종에 해당하며, 악성도가 높으나 항암화학요법에 잘 반응한다. 림프절외 조직으로는 골, 연부조직, 폐, 피부 등을 주로 침범한다. 둘째는 원발성으로 국소적인 피하조직에서 발생하는 국소적인 형태로 드물게 자연치유가 될 수도 있고, 병의 진행이 느리나 항암화학요법에는 잘 반응하지 않는다[11,15]. 본 증례는 림프절외 조직으로 연부조직에서 조직학적 확진이 된 예로 환자의 전신상태가 불량하여 개흉 폐생검은 실시하지 못하였으나 임상적 경과로 보아 폐의 병변도 동일한 질환으로 생각되었으며, 발열, 체중감소, 야간발한 등의 전신적인 임상양상을 나타내었다. 본 증례를 통해 폐에서 발생하는 림프종은 조직병리학적 진단이 매우 어렵고 결핵과의 감별진단이 필요하며, 경기관지 및 컴퓨터단층촬영 유도하 폐생검으로는 조직학적 진단에 한계가 있어 조기에 개흉 폐생검이 필요하리라 생각되었다.

Filly 등[16]은 비호지킨 림프종의 4%에서 진단시 방사선학적으로 폐침범의 소견이 있다고 보고하였으며, Lewis 등[17]은 폐를 침범한 림프종의 컴퓨터단층촬영소견으로 결절성 병변, 종괴 혹은 종괴양 경화성 병변, 폐포 및 간질성 침윤, 흉막과 접한 종괴, 흉막액저류, 기관지 및 혈관주위 간질의 비후소견, 폐문과 종격동의 림프절종대 등을 보고하였으며, 이들 가운데 종괴 및 종괴양 경화성 병변과 결절성 병변이 흔한 소견이라고 하였다. 그러나 이러한 방사선학적인 소견들은 비특이적이며, 매우 다양하여 감염, 폐암, Kaposi 육종 및 sarcoidosis 등과의 감별이 필요하다[17].

역형성 거대세포 림프종은 항암화학요법으로 치유가 가능하며, Zinzani 등[18]은 삼세대 항암제인 MACOP-B(methotrexate with leukovorin, doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, prednisolone and bleomycin)과 F-MA-CHOP (vincristine, fluorouracil, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin, methotrexate with leukovorin and prednisone)으로 완전관해율이 70

% 정도라고 보고하였다. 치료에 대한 예후인자로는 병기가 높을수록, 종양조직이 큰 경우, B-증상, 고령, LDH 수치가 높은 군에서 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다[15,18].

요 약

저자들은 발열, 체중감소 등의 증상과 흉부 X-선 사진상 폐경화의 소견이 있었던 환자에서 폐의 병변이 역형성 거대세포 림프종으로 추측되는 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Stein H, Mason DY, Falini B, Delsol G, Lemke H, Schwarting R, Lennert K : The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue : evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 66 : 848, 1985
2. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, Kelenyi G, Lennert K, Mioduszewska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom C, Van Unnik J, Wright DH : Updated Kiel classification for lymphoma. Lancet 1 : 292, 1988
3. Harris N, Jaffe E, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink H, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA : A revised European-American classification of lymphoid neoplasm : a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84 : 1361, 1994
4. 김종혁, 이성렬, 오칠환 : Ki-1 positive large-cell lymphoma(Ki-1 LCL). 대한피부과학회지 31 : 444, 1993
5. 안혜선, 한길로, 손진희, 서정일, 고영혜 : 소아골에 발생한 Ki-1 양성 T-세포 악성 림프종. 23 : 470, 1989
6. 조기섭, 조은택, 문철호, 박용관, 이만재, 박유환, 정춘해, 전호종 : 위, 흉막 및 맹장에 전이된 Ki-1(CD30) 림프종 1례. 대한혈액학회지 30 : 501, 1995
7. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB : Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. Cancer 9 : 792, 1956
8. Non-Hodgkin's Lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphoma : summary and description of a Working Formulation of clinical usage. Cancer 49 : 2112, 1982
9. Headington J, Roth M, Schnitzer B : Regressing atypical histiocytosis : a review and critical appraisal. Semin Diag Pathol 4 : 29, 1987
10. Falini B, Pileri S, Stein H : Variable expression of leukocyte-common(CD45) antigen in CD30(Ki 1)-positive anaplastic large cell lymphoma : implication for the differential diagnosis between lymphoid and nonlymphoid malignancies. Hum Pathol 21 : 624, 1990
11. Nakamura S, Takagi N, Kojima M, Osada H, Suzuki H, Ogura M, Kurita S, Ueda R, Suchi T : Clinicopathologic study of large cell anaplastic lymphoma(Ki-1 positive large cell lymphoma) among the Japanese. Cancer 68 : 118, 1991
12. Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F : Primary and Secondary Ki-1+(CD30+) anaplastic large cell lymphoma. Am J Pathol 135 : 359, 1988
13. Pileri S, Bocchia M, Baroni CD, Martelli M, Falini B, Sabattini E : Anaplastic large cell lymphoma (CD30+/Ki-1+) : Results of a prospective

clinico-pathological study of 69 cases. Br J Haematol 86 : 513, 1994
14. Rimokh R, Magaud JP, Berger F : A translocation involving a specific breakpoint (q35) on chromosome 5 is characteristic of anaplastic large cell lymphoma(Ki-1 lymphoma). Br J Haematol 71 : 31, 1989
15. Greer J, Kinney M, Collins R, Salhany K, Wolff S, Hainsworth J, Flexner J, Stein R : Clinical features of 31 patients with Ki-1 anaplastic large cell lymphoma. J Clin Oncol 9 : 539, 1991
16. Filly R, Blank N, Castellino RA : Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Radiology 120 : 277, 1976
17. Lewis ER, Caskey CI, Fishman EK : Lymphoma of the lung : CT findings in 31 patients. Am J Roentgenol 156 : 711, 1991
18. Zinzani P, Bendandi M, Martelli M, Falini B, Sabattini E, Amadori S, Gherkinzoni F, Mandelli F : Anaplastic large cell lymphoma : clinical and prognostic evaluation of 90 patients. J clin oncol 14 : 955, 1996