

원발성 기관지 연관 림프조직(BALT) 림프종 3예

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 의학연구원 폐연구소

이상민, 윤호일, 최승호, 황보빈, 유철규, 이춘택, 김영환, 한성구, 심영수

= Abstract =

Cases of the Pulmonary Malignant Lymphoma of the Bronchus-Associated Lymphoid Tissue(BALT)

**Sang Min Lee, M.D., Ho Il Yoon, M.D., Seung Ho Choi, M.D., Bin Hwangbo, M.D.,
Chul-Gyu Yoo, M.D., Choon Taek Lee, M.D., Young Whan Kim, M.D.,
Sung Koo Han, M.D. and Young-Soo Shim, M.D.**

*Department of Internal Medicine and Lung Institute
Seoul National University
College of Medicine, Seoul, Korea*

The primary mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) lymphoma of the lung is a rare low grade B cell lymphoma arising from bronchus-associated lymphoid tissue(BALT) which had been regarded as pseudolymphoma. It has the characteristic histologic findings with monoclonal B cells of centrocyte-like lymphoid cells and a lymphoepithelial lesion. Clinically it shows an indolent clinical course and much more favorable prognosis than lymphoma of other site. We report 3 cases of the pulmonary malignant lymphoma of BALT, which was confirmed by lung biopsy, immunohistochemistry and PCR assay. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1999, 47 : 681-690)

Key words : Lung, B-cell, Lymphoma, Mucosa-associated lymphoid tissue(MALT), Bronchus-associated lymphoid tissue(BALT).

Address for correspondence :

Chul-Gyu Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea
28 Yongon-Dong, Chongno-Gu, Seoul 110-744, Korea

Phone : 02-760-2228, 2238 Fax : 02-762-9662 E-mail : cgyoo@snu.ac.kr

서 론

기관지의 점막 연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)에서 기원하는 것으로 알려진 원발성 기관지 연관 림프조직(bronchus-associated lymphoid tissue, BALT) 림프종은 드물게 발생하는 low grade B-cell 림프종의 일종으로, 대부분의 경우 증상이 없고 임상경과가 느리며 예후가 좋은 것으로 알려져 있고, centrocyte-like 혹은 small-cleaved cell의 여포주위 침윤(perifollicular infiltration)과 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion) 등의 특징적인 병리학적 소견을 나타낸다. 최근 면역조직화학 기법과 분자유전학 기법의 발달로 인해 이 질환의 병태생리를 이해하고 진단을 붙이는데 많은 도움을 받게 되어, 예전에는 가성림프종(pseudolymphoma)으로 진단되었던 증례들의 상당 부분이 원발성 기관지 연관 림프조직 림프종이었던 것으로 밝혀지고 있다. 이에 저자들은 폐생검 시행 후 면역조직화학 염색 및 분자유전학 검사로 확진한 원발성 기관지 연관 림프조직 림프종 3예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1.

환 자 : 김○식, 남자 63세

주 소 : 우연히 발견된 폐종괴

현병력 : 환자는 1997년 2월 정기검진상 폐우하엽에 종괴가 있다고 들었으나 검사나 치료 없이 지내다가 1997년 10월 인근병원에서 흉부 전산화 단층촬영과 객담 항산균 검사를 시행받았다. 당시 객담 항산균 배양 검사에서 결핵균 검출되어 1997년 12월부터 항결핵제 복용하기 시작하였으나 1주일 간 복용 후 자의로 중단하였다. 이후 1998년 1월 인근병원에서 다시 흉부 전산화 단층촬영 후에 조직검사 권유받고 본원 외래 통하여 입원한 뒤 경피적 세침흡인술 및 개흉술

을 시행받았다. 환자는 기침, 객담, 호흡곤란, 발열, 오한, 체중감소 등은 호소하지 않았다.

과거력 : 1990년부터 항고혈압제 복용 중

가족력 : 특이 사항 없음.

사회력 : 30갑년의 흡연력 있음.

이학적 소견 : 입원 당시 의식은 명료하였고, 활력증후는 혈압 160/90mmHg, 맥박수 85회/min, 호흡수 20회/min, 체온 36.6℃였다. 경부 림프절은 촉진되지 않았고, 흉부 청진상 수포음이나 천명은 들리지 않았다. 복부에서 간이나 비장은 만져지지 않았으며, 상하지에 이상소견은 없었다.

검사소견 : 말초혈액 검사상 백혈구수 5,000/mm³(다핵구 40%, 림프구 40%, 단핵구 12%, 호산구 8%), 혈색소 13.7g/dl, 혈소판수 235,000/mm³, 적혈구 침강속도는 3mm/hr이었다. 혈액화학검사와 전해질검사는 정상이었고 소변검사상 이상소견없었다. 혈청 및 요단백 전기영동검사는 정상이었다. 객담 항산균 도말 검사는 3회 시행하였으나 모두 음성이었다. 폐기능 검사상 FVC 2.72L(예측치의 66%), FEV₁ 1.71L(예측치의 58%), FEV₁/FVC 63%이었다.

방사선 소견 : 1997년 2월에 실시한 흉부 X-선상 우중엽에 경계가 불분명한 폐침윤소견이 관찰되었고, 1997년 10월에 찍은 흉부 X-선에서는 병변의 크기가 증가하고 경계가 명확해지는 소견을 보였다. 1997년 12월에 찍은 흉부 전산화 단층촬영에서는 우중엽에 2cm 크기의 침상형 경계(spiculated border)를 가진 종괴와, 주변에 석회화 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 종격동에 림프절 비대 소견은 관찰되지 않았다.

병리소견 및 입원경과 : 병리조직학적 진단을 위하여 경피적 폐흡인술 및 생검술을 시행하였다. 광학현미경 소견상 아밀로이드 침착을 동반한 형질세포종(plasmacytoma with amyloid deposit)이 의심되었고 면역조직화학염색 소견상 cytokeratin에 음성, carcinoembryonic antigen에 음성, epithelial membrane antigen에 양성, kappa에 양성, lambda에 음성이었다. 골수검사에서 이상소견은 발견되지

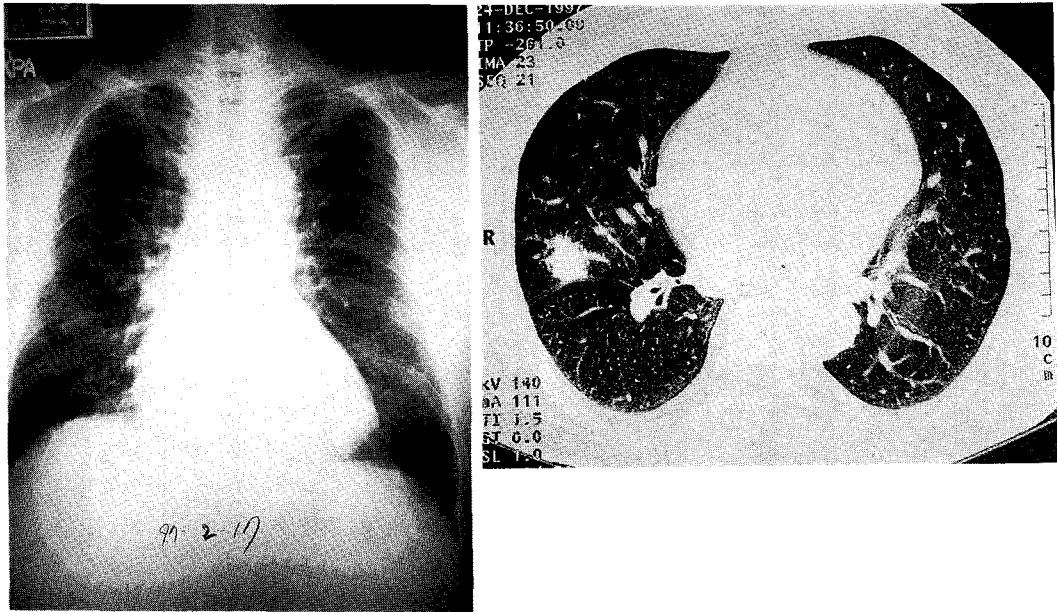


Fig. 1. -Case 1. Initial chest radiograph shows ill-defined patchy consolidation in the RML field (left). Chest CT shows 2cm sized mass with spiculated border in the RML(right).

않았다. 골수의 형질세포종(extramedullary plasma-cytoma) 의심되어 흉부외과로 전동된 뒤 우중엽 절제술을 시행받았다. 수술 후 떼어낸 조직절편의 광학현미경 소견상 작은 림프구들이 폐간질과 폐실질에 균일하고 광범위하게 침윤된 소견이 관찰되었고 정상 기관지 점막이 림프구에 의하여 침범당한 림프상피성 병변이 관찰되었다(Fig. 2). 림프구들은 둥근 핵과 창백한 세포질을 가졌으며, 핵 주위에 halo를 가진 세포도 보였다. 면역조직화학염색 소견상 UCHL-1에 부분 양성, CD3에 부분 양성, L26에 전반적인 양성, kappa에 양성, lambda에 음성, Bcl-1에 음성, Bcl-2에 양성, Bcl-6에 음성, p53에 음성 소견을 보였고 분자유전학검사 소견상 Ig heavy chain rearrangement PCR에 양성, T cell receptor PCR에 음성이므로 low grade B cell lymphoma of BALT에 합당한 소견을 보였다. 항결핵제는 내원 후부터 1년간 복용 후 중단하였으며, 현재 재발의 증거나 결핵의 현증없이 외래 경과 관찰 중이다.

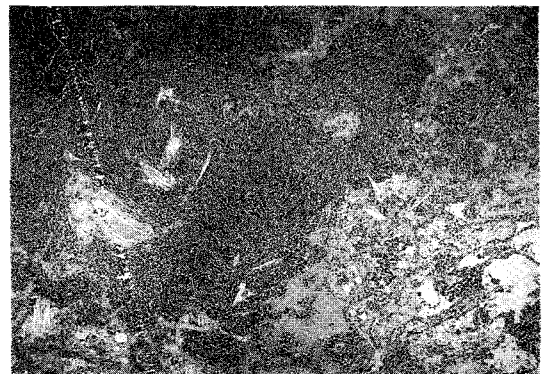


Fig. 2. -Case 1. Microscopic photography of the tissue obtained by lobectomy. It shows massive infiltration of atypical lymphocytes in the parenchyme & interstitium (H&E, x40).

증례 2.

환 자 : 이○달, 남자 61세
주 소 : 호흡곤란

현병력 : 1987년 공무원 정기검진에서 흉부 X-선 촬영후 폐결핵으로 진단받고 9개월 간 항결핵제 복용하였다. 1991년 촬영한 흉부 X-선에서 우측 폐야에 종괴처럼 보이는 음영이 발견되었으나 일단 경과 관찰하던 중 1995년 11월 발열, 오한이 발생하여 12월 인근 병원 방문하였다. 당시 시행한 경기관지 폐생검 병리소견에서 림프구의 폐간질 침윤이 관찰되었고, 혈액 배양검사에서는 *K.pneumoniae* 자라서 3주간 항생제 치료를 받았다. 이후 열과 오한은 소실되었으나 흉부 X-선 촬영에서 보이던 음영은 사라지지 않아 다시 항결핵제와 스테로이드로 경험적 치료를 4개월간 시행한 뒤 중단하였다. 당시 객담 항산균 도말검사는 음성이었다. 1996년 외래 추적 기간 중에는 증상이 없고 방사선학적으로 진행하지 않았으며 이후 1년간 자의로 외래 방문을 중단하였다. 1997년 11월 다시 발열, 오한이 발생하고 흉부 X-선 촬영상 우측 폐야의 음영이 증가하여 인근병원 입원한 뒤 폐생검 시행하였으나 병리소견 결과는 만성 비특이적 염증소견이었고 항생제 치료 후 퇴원하였다. 이후 증상없이 지내던 환자는 1998년 1월 초부터 발열, 오한, 기침, 가래를 동반한 호흡곤란이 발생하여 본원 내과 외래 통해 입원한 뒤 경기관지 폐생검을 시행받았다.

과거력, 가족력 : 특이 사항 없음.

사회력 : 40갑년의 흡연력이 있음.

이학적 소견 : 의식은 명료하였고 만성병색을 보였다. 내원 당시 활력증후는 혈압 90/60mmHg, 맥박수 80회/min, 호흡수 36회/min, 체온 37.5°C 이었다. 흉부청진상 우측하폐야에서 흡기시 수포음이 청진되었고 심음은 정상이었다.

검사소견 : 말초혈액 검사상 백혈구수 19,500/mm³, 혈색소 13.0g/dl, 혈소판수 462,000/mm³이었으며, 백혈구 감별계산상 다핵구 73%, 림프구 22%, 단핵구 5% 이었다. 혈액화학검사상 LDH가 342 IU/L로 증가되어 있었고, CRP가 3.6mg/dl로 상승되어 있었으며, 소변검사와 혈청검사에서 이상소견은 없었다. 동맥혈 가스분석은 내원 당시 pH 7.44, PCO₂ 36mmHg, PO₂ 53mmHg로 저산소혈증 소견을 보였

고, 비관(nasal prong)으로 산소 3L/min을 준 뒤 PO₂ 75mmHg로 교정되었다. 폐기능검사상 FVC 1.92L(예측치의 50%), FEV₁ 1.58L(예측치의 57%), FEV₁/FVC 82%로 중등도의 제한적 폐기능 장애 소견을 보였으며, DLCO/VA 2.78/min/mmHg(예측치의 71%)로 경도의 폐확산능 장애 소견을 보였다. 기관지내시경 소견상 좌측 기관지에는 이상소견 없었으나 우측 주기관지로부터 미만성의 점막 침윤소견과 결절이 관찰되었고 기관지 내경은 노란색의 두터운 점막 침윤으로 인하여 좁아져 있었다. 골수검사에서 이상소견 없었다.

방사선 소견 : 1998년 1월 내원시 시행한 흉부 X-선상 우측 전폐야와 좌상부 폐야에 폐포성 침윤 소견이 관찰되었고, 좌상엽에 불투명유리음영도 관찰되었다. 흉부 전산화 단층촬영에서도 역시 우측 전폐야와 좌상엽에 폐포성 침윤소견이 관찰되었으며, 우측 기관주위(paratracheal), 기관분기부아래(subcarinal)에 림프절이 1cm 정도 커진 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 복부 전산화 단층촬영 상 특이소견은 없었다.

병리소견 : 경기관지 폐생검 조직의 광학현미경 소견상 작고 단일한 림프구들이 가득찬 소견이었고 결절 모양으로 침윤된 부분도 관찰되었다(Fig. 4). 림프상피성 병변이 관찰되었으며, 종자 중심은 관찰되지 않았다. 면역조직화학염색 소견상 L26에 전반적인 양성, CD3에 부분 양성, UCHL-1에 부분 양성, Bcl-1에 음성, Bcl-2에 음성으로 low grade B cell lymphoma of BALT에 해당하였다.

치료 및 경과 : 1998년 2월 5일부터 chlorambucil 6mg, prednisolone 45mg으로 약물치료를 시작하였다. 퇴원 당시 산소공급없이 시행한 동맥혈 가스분석은 pH 7.39, PCO₂ 39mmHg, PO₂ 64mmHg이었고, 폐기능검사는 FVC 2.31L(예측치의 60%), FEV₁ 1.89L(예측치의 68%), FEV₁/FVC 82%이었다. 증상의 호전은 있었으나 흉부 X-선의 큰 변화는 없이 1998년 2월 18일 퇴원하였다. 퇴원 후 1998년 5월 경 다시 발열, 기침, 객담 발생하였고 흉부 X-선상 좌상부 폐야의 음영 증가가 관찰되었으며 객담 항산균

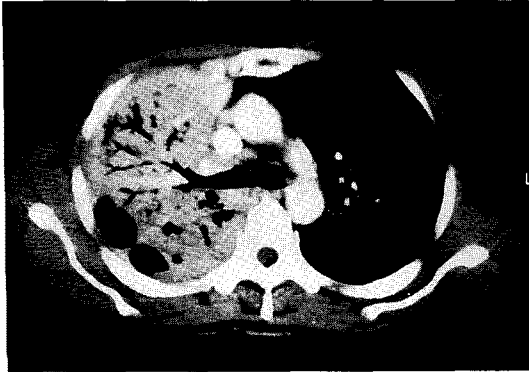


Fig. 3. -Case 2. chest CT shows irregular margined consolidation with air-bronchogram in the right lung.

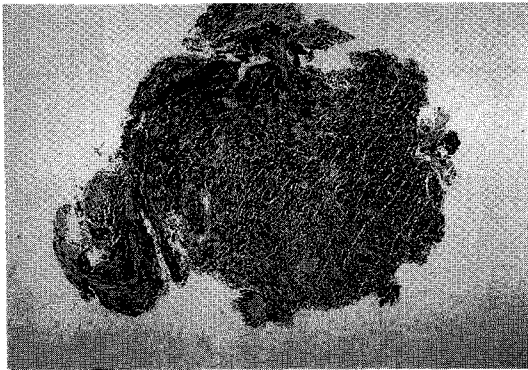


Fig. 4. -Case 2. Microscopic photography of the tissue obtained by bronchoscopic biopsy. It shows diffuse submucosal infiltration of small lymphoid cells with slightly irregular nuclear membrane (H&E, × 40).

배양검사상 결핵균 동정되어 항결핵제 복용 시작하였다. 이후 증상의 큰 변화는 없었으나 1998년 8월 흉부 X-선 촬영상 우측 폐야의 음영이 증가하는 양상이었다. Chlorambucil과 prednisolone은 1998년 12월까지 복용하였고, 항결핵제는 1999년 3월까지 복용하였다. 1999년 3월경 다시 증상이 악화되고 우측 폐야의 음영이 증가하여 림프종의 재발로 생각하고 chlorambucil과 prednisolone 복용 시작하였으나 현재 병변은 진행 중이다.

증례 3.

환 자 : 황○석, 남자 59세

주 소 : 기침, 객담, 흉통

현병력 : 1992년부터 간헐적으로 기침과 누런 객담이 있었고 1994년 3월부터 전흉부 통증이 발생하였다. 흉통은 기침할 때 증가하는 양상이었고, 당시 호흡곤란, 객혈, 발열, 오한, 체중감소 등은 없었다. 1994년 10월 초부터 상기증상이 악화되어 인근병원 방문 후 촬영한 흉부 전산화 단층촬영상 우하폐야에 종괴가 발견되어 본원 외래 통하여 입원한 뒤 기관지내시경 및 조직검사 시행받았다.

과거력 : 20여년 전 치핵 수술한 병력 외에는 특이소견 없음.

가족력 : 특이소견 없음.

사회력 : 직업은 군인이고 20갑년의 흡연력 있음.

이학적 소견 : 내원 당시 활력증후는 혈압 140/90mmHg, 맥박수 78회/min, 호흡수 18회/min, 체온 36.8℃이었고 전신상태는 양호하였다. 경부림프절은 촉진되지 않았고 흉부 청진소견은 정상이었다. 간이나 비장은 만져지지 않았고 액와부와 서혜부의 림프절은 촉진되지 않았다.

검사소견 : 말초혈액 검사상 백혈구수 4,000/mm³(다핵구 47%, 림프구 31%, 단핵구 10%, 호산구 10%, 호염기구 2%) 혈색소 12.6g/dl, 혈소판수 189,000/mm³, 적혈구 침강속도는 5mm/hr이었다. 혈액 화학검사와 전해질검사, 혈청검사상 이상소견 없었으며 LDH는 166 IU/L로 정상 범위였다. 소변검사와 대변검사에 이상소견 없었으며, 객담 항산균 도말검사는 3회 시행하여 모두 음성이었다. 폐기능검사상 FVC 4.24L(예측치의 116.5%), FEV₁ 3.40L(예측치의 133.9%), FEV₁/FVC 80.2%이었고, DLCO/VA 2.60/min/mmHg(예측치의 55.0%)로 중등도의 폐확산능 장애 소견을 보였다. 기관지내시경 소견상 성문부와 기관(trachea)에는 이상소견 없었고 좌측폐와 우상엽, 우중엽에는 이상소견 없었으며 우하엽 외측기저부소엽(laterobasal segment) 기관지 점막

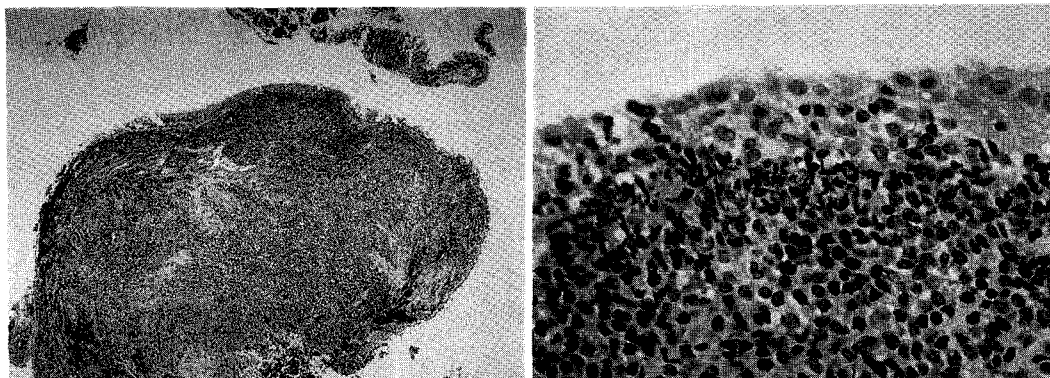


Fig. 5. -Case 3. Microscopic photography of the tissue obtained by bronchoscopic biopsy. It shows nodular or partly diffuse infiltration of monotonous small round cells with round nuclei and perinuclear halo (left, H&E, $\times 40$). A few of small lymphoid cells within bronchial epithelium are seen, the so-called lymphoepithelial lesion (right, H&E, $\times 400$).

의 표면이 불규칙해 보이며 기관지 돌기(spur)가 무디어진(blunted) 소견이 관찰되었다.

방사선 소견 : 1994년 10월에 시행한 흉부 X-선 촬영에서 우하엽에 불규칙한 경계를 가진 난형(ovoid)의 종괴가 관찰되었고 좌측 횡격막 직상부에 석회화를 동반한 결절이 관찰되었다. 흉부 전산화 단층촬영상 우하엽 기저부소엽(basalsegment)에 불규칙한 경계를 가지는 약 4cm 크기의 종괴가 관찰되었고 종격동 내에 기관분기부아래 림프절(subcarinal lymph node)이 1cm 정도로 커져있었으며 우측 기관주위 림프절(paratracheal lymph node)은 1cm 이하로 측정되었다. 단층촬영된 범위내에서 보이는 간과 부신에는 이상소견 관찰되지 않았다.

병리소견 : 기관지내시경 생검조직의 광학현미경 소견상(Fig. 5) 둥근 핵과 halo를 가진 림프구들의 광범위한 침윤과 림프상피성 병변이 관찰되었다. 면역조직화학염색 소견상 NSE에는 음성, chromogranin에는 음성, L26에는 양성, UCHL-1에는 음성 소견으로 low grade B-cell lymphoma로 확진되었다.

치료 및 경과 : 병기 판정위해 실시한 이비인후과적 검진 및 골수 검사, 복부 전산화 단층촬영상 이상소견은 발견되지 않았다. 1994년 11월 24일부터 CHOP (cyclophosphamide 1700mg, adriamycin 70mg,

vincristine 2mg, prednisolone 120mg) 약물치료 시작하였고 특별한 부작용없이 1994년 11월 26일 퇴원하였다. 이후 내과외래에서 1995년 3월까지 CHOP 6회 실시하였고 1995년 4월 28일 시행한 기관지내시경 소견상 우하엽의 종양 침윤 소견은 완전히 사라지고 조직검사와 기관지세척액 세포진 검사에서도 악성 종양의 증거는 관찰되지 않았다. 현재까지 완전관해 상태로 증상없이 경과 관찰 중이다.

고 찰

폐의 림프조직에서 발생한 원발성 폐림프종은 결절의(extranodal) 림프종의 3.5%, 전체 비호즈킨 림프종의 1% 미만을 차지하는 매우 드문 질환으로 알려져 있다. 이러한 원발성 폐림프종의 명명법과 분류에 있어서 그동안 적지 않은 혼동이 있어왔던 것이 사실이다. Saltzstein은 원발성 폐림프종의 진단기준을 제시하였는데, 주변 림프절의 침범없이 폐실질을 침범하고, 진단 후 최소한 3개월이 지난 뒤에 흉곽외 침범이 일어나며 침습적이고 빠른 임상경과를 보이면 원발성 폐림프종을 시사한다고 주장하였다. 반면에 임상경과가 느리고 종자중심(germinal center)이 분명한 경우에는 가성림프종이라고 주장하였으나, 악성림프종

과 가성림프종과의 병리조직학적 구분이 언제나 가능한 것은 아니라고 경고한 바 있다².

1983년에 Koss³ 등은 종자중심(germinal center)이 있다고 림프종의 가능성을 배제할 수는 없으며 단일클론성(monoclonality)이 원발성 폐림프종의 제일 중요한 특징이라고 주장하였다. 그 이후 면역조직화학 및 분자유전학적 기법의 도입으로 가성림프종으로 진단되었던 증례들 중 대부분이 단일클론성을 갖는 low grade B cell 계열의 림프종임이 밝혀졌다^{1,4-6}.

비호즈킨 림프종의 다양한 종류의 아형이 원발성 폐림프종으로 발현할 수 있는 것으로 알려져 있고 이중 가장 흔한 경우가 기관지 연관 림프 조직(BALT, bronchus-associated lymphoid tissue)에서 기원하는 low grade B-cell 계열의 림프종이다. 이러한 MALT(mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종은 1983년 Isaacson 등이 위장관계 림프종으로부터 처음으로 개념을 도입한 이후⁷ 특징적인 임상적, 병리학적 소견을 갖는 질병단위(disease entity)로서 그 범위가 호흡기계, 침샘, 갑상선, 흉선, 유방, 피부, 간, 결막, 눈물샘, 안구 연조직 등으로까지 확대되게 되었다. 최근에 제정된 REAL 분류법에 따르면 marginal-zone B cell 림프종의 한 아형으로 분류되어진다⁸.

BALT는 기관지 내에 정상적으로 존재하지는 않지만, 다양한 항원 자극에 반응하여 발생한다고 알려져 있는데⁹, 흡연, 감염, 혹은 자가면역질환 등이 BALT 형성의 자극원으로 밝혀지고 있다. 증례 1과 증례 2의 경우 결핵균이 검출되어 항결핵치료를 받았는데, 결핵 감염과 BALT 형성의 인과관계가 명확히 입증되지는 않았으나 연관성이 있을 가능성은 충분하다고 사료된다. 또한, 3명의 환자 모두 흡연력을 가지고 있어 흡연과의 연관성도 고려해 볼 수 있다. 이렇게 후천적으로 형성된 BALT 환자 중 소수에서 악성 림프종으로 transformation이 일어난다고 추측되어지고 있다. BALT 림프종 세포는 반응성 여포(reactive follicle) 주위에 국한되어있는 변연층(marginal zone)에서 발생한 뒤 이후 주변 상피세포를 침범하여

특징적인 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion)을 형성하게 된다.

임상적으로 BALT 림프종의 호발연령은 50대이고 남자에서 많이 발생한다는 보고도 있으나 대부분 남녀 차이는 없는 것으로 되어있다¹⁰.

환자의 대부분은 특이증상 없이 정기검진 흉부 X-선 촬영상 이상소견이 발견되어 진단되는 경우가 많으며, 특히 low grade 림프종이기 때문에 자라는 속도가 느려 방사선학적 이상 소견이 발견된 뒤 수 개월에 수년이 지나 병변의 크기가 커진 뒤에야 의사를 찾게 되는 경우가 많다⁶. 증상이 있는 경우에는 전신적 증상보다는 기침, 호흡곤란, 흉통, 객혈 등의 호흡기계 증상을 호소하는 경우가 더 흔하다고 알려져 있다. 신체검진 소견도 정상인 경우가 대부분이지만 드물게는 수포음(crackles), 호흡음 감소 등의 소견을 나타내기도 한다.

일반적으로 BALT 림프종의 기관지내 침범은 비교적 드문 것으로 되어 있으나, 본 증례에서는 증례 2와 증례 3 환자에서 기관지내시경 검사상 기관지내 이상소견을 관찰할 수 있었다. Cordier⁶ 등은 high grade 림프종의 경우에는 7명 중 5명(71.4%), low grade 림프종의 경우에는 60명 중 12명(20%)에서 기관지내 침범이 발견되었다고 보고하였다.

방사선학적 검사상 대부분의 환자에서 고립성 폐결절이나 종괴 혹은 폐침윤이 관찰된다. BALT 림프종 환자의 3/4 정도에서 단일 혹은 다발성의 경계가 분명한 종괴로 나타난다는 보고가 있으나⁴, 오히려 국한성 침윤으로 나타나는 경우가 더욱 많다는 보고도 있다¹¹. 미만성 폐포 및 간질침윤이 관찰되는 경우는 10% 미만이고, 12% 내외에서 늑막삼출을 동반한다⁶. O'donnell 등은 13명의 BALT 림프종 환자를 대상으로 방사선학적 특성을 분석하여 보고하였는데, 6명의 환자는 변연성 경화소견, 4명의 환자는 폐문주위 침윤, 3명의 환자는 다발성 종괴의 형태로 나타났다¹². 본 증례에서는 2명의 환자가 단일 폐결절, 나머지 1명은 폐포 침윤 소견을 보였다.

BALT 림프종의 진단에는 적절한 병리조직이 필요

하다. 현재까지는 개흉술을 통하여 얻은 조직으로부터 진단을 내리는 것이 가장 정확하다고 알려져 있다. 일반적으로 기관지내시경은 BALT 림프종의 진단에 있어 우선적으로 추천되는 진단수기는 아니지만 일부 환자에서 경기관지 폐생검(transbronchial lung biopsy), 기관지폐포세척술(bronchoalveolar lavage) 등을 통하여 진단율을 높일 수 있다는 보고도 있다⁶. 세침흡인생검술(fine needle aspiration biopsy)은 일차적인 진단수기로 많이 사용되어져 왔고 진단율이 85-90%에 달한다고 알려져 있으며¹³ 최근 면역조직화학기법과 분자유전학기법의 도입으로 세침흡인생검술에 의한 원발성 폐림프종의 진단에 많은 도움을 받게 되었다. 그러나, 증례 1의 경우 처음에는 경피적 폐흡인생검술을 통하여 형질세포종으로 진단되었으나 개흉술 후에 BALT 림프종으로 밝혀져, 적은 양의 검체조직 밖에 얻을 수 없는 세침흡인술의 진단적 한계성을 시사하였다.

병리학적으로 BALT 림프종은 불규칙한 모양의 핵과 창백한(pale) 세포질을 가진 작은 centrocyte-like cell들로 주로 이루어져 있는데, 이는 여포내 중심세포(follicle center centrocyte)를 닮아서 붙여진 이름이다. 이러한 centrocyte-like cell은 small cleaved-cell, monocytoid B-cell, parafollicular B-cell이라고도 불리우는데, 모두 동의어로서 여포내 변연층(follicular marginal zone)에서 기원한 세포를 지칭하는 말이다. 특징적인 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion)은 림프종 세포에 의하여 기관지 상피세포가 침범당하는 소견인데, MALT 림프종 환자의 88%-100%에서 관찰된다는 보고들이 있다^{4,11}. 그러나, 림프종과 상관없이 정상 T 림프구도 상피세포를 침범할 수 있는데, 이러한 소견과 림프상피성 병변과는 구별되어야 한다. 증례 3의 경우 1994년 처음 진단 당시에는 NCI Working Formulation 분류로는 diffuse, small cleaved NHL, Rappaport 분류로는 diffuse, poorly differentiated lymphocytic NHL로 진단되었으나, 병리 검체를 병리과와 같이 재검토한 결과 monocytoid cell의 침윤

과 림프상피성 병변이 관찰되어 BALT 림프종에 합당하다는 결론을 얻었다. 종자 중심(germinal center)의 유무는 보고자마다 달라, Li⁴ 등은 low grade B cell 림프종의 70%에서 관찰된다고 하였으나, 20-40%에서 관찰된다는 보고도 있다^{1,3}.

Nicholson¹⁴ 등은 BALT 림프종 진단에 있어서 단일클론성을 확인하는데 PCR이 유용함을 주장하였다. 본 증례에서도 증례 1의 경우 Ig heavy chain rearrangement PCR을 이용하여 B cell 계열의 단일클론성 증식임을 입증하였다. 증례 2와 3에서는 면역조직화학법을 이용하여 단일클론성 증식임을 밝혔다.

BALT 림프종의 치료방침에 대해서는 아직 명확히 확립되어 있지는 않다. 일반적으로 bulky disease가 아닌 localized disease의 경우에는 수술적 절제 후 일단 경과 관찰을 하는 것이 합당하다고 알려져 있다. 증례 1은 고립성 폐결절로 발현하여 수술로 절제한 경우로 현재 재발없이 경과 관찰 중이고, 증례 2의 경우에는 병변의 범위가 국소적이지 않아 수술은 못하고 Chlorambucil과 Prednisolone으로 치료를 시작하였으며, 증례 3의 경우에는 수술적 절제가 가능하였으나 진단 당시에는 BALT 림프종의 개념이 없이 다른 장기의 비호즈킨 림프종에 준하여 항암요법을 시행하였다.

수술적 절제 후 질병이 진행되는 경우에는 경구용 Chlorambucil을 하루에 2mg 내지 4mg을 사용해 볼 수 있다. bulky disease의 경우에는 CVP(cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone)을 6내지 8회(cycles) 시도해 볼 수 있지만 경구 chlorambucil에 비하여 효과가 더 좋지도 않을 뿐더러 오히려 부작용이 더 많다는 보고도 있다⁶.

BALT 림프종은 림프절에서 기인한 림프종보다는 예후가 좋은 것으로 알려져 있다⁴. Cordier⁶ 등은 폐에서 발생한 low grade B-cell 림프종의 5년 생존율이 93.6%에 달하는 것으로 보고하였는데, 이중 BALT 림프종이 차지하는 비율은 83.6%였다. 한편, Li⁴ 등도 low grade B cell 림프종의 5년 생존율이 84%라고 보고하였고, 이 중 전신적인 증상이 없는

Stage IE, IIE 환자들의 예후가 제일 좋아 이 환자군에서는 림프종으로 사망한 사람이 한명도 없다고 하였다. 그러나, B 증상이 동반된 경우에는 유의하게 예후가 나쁘다고 보고하였다.

중례 2의 경우 재치료에도 불구하고 우측폐야의 음영이 진행하고 있어, 이것이 BALT 림프종의 악화인지, 아니면 다른 악화요인이 있는지를 감별하기 위해 폐조직생검을 다시 시도해 볼 필요가 있을 것으로 사료된다.

BALT 림프종은 원발부위에 국한되어있는 경우가 흔하고 병변이 진행하더라도 결절의 림프조직(extranodal lymphoid tissue)에 한정되는 경우가 대부분이다. BALT 림프종 환자에서 재발이 일어나는 경우에는 대부분 폐, 침샘, 갑상선, 결막, 흉선 등 MALT를 포함하고 있는 장기에서 일어난다. Li⁴ 등은 BALT 림프종 환자의 46%에서 재발하였다고 보고하였는데 재발까지의 기간은 평균 30개월이었고 재발 장기는 폐를 비롯하여 림프절, 위, 피부, 편도선, 골수 등 다양하였다. 진단 당시 이미 다른 MALT 기관내에 림프종을 동반한다는 보고도 있는데⁶, 이는 MALT 림프종이 동시에 여러 장기에서 발생할 수 있거나 MALT 림프종 세포가 혈액 내로 순환하여 다른 장기에 림프종을 유발할 수도 있음을 시사한다. 이러한 전파양식은 MALT 림프종 세포의 특징적인 혈액 내 순환과 귀소 능력(homing properties)으로 설명되어질 수 있으며 이는 일정 지역에 국한된 특정 항원에 기인하는 것으로 보고 있다¹².

요 약

기관지 연관 림프조직(BALT) 림프종은 폐에서 드물게 발생하는 low grade B-cell 림프종으로서, 대부분 증상이 없고 예후가 좋으며 centrocyte-like cell과 lymphoepithelial lesion이 특징적으로 관찰되어 타 장기의 림프종과는 구별되는 독특한 질병단위를 이루고 있다. 최근 면역조직화학 기법과 분자유전학 기법을 이용하여 단일클론성을 증명함으로써 BALT 림프

종의 진단에 많은 도움을 받게 되었다. 저자 등은 폐생검 후 면역조직화학염색과 PCR 등의 방법으로 확진된 BALT 림프종 3예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988;13:1-17
2. Saltzstein SL. Pulmonary malignant lymphomas and pseudo-lymphomas: classification, therapy and prognosis. *Cancer* 1963;16:928-55
3. Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW, Wehunt WD, Lazarus AA. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung: A study of 161 patients. *Hum Pathol* 1983;14:1024-38
4. Li G, Hansmann M, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990;16:519-31
5. Herbert A, Wright DH, Isaacson PG et al. Primary malignant lymphomas of the lung: histopathologic and immunologic evaluation in nine cases. *Hum Pathol* 1984;15:415-22
6. Cordier J, Chailleux E, Lauque D, Gaubert MR, Molard AD, Dalphin JC, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993; 103:201-8
7. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52:1410-6
8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan

- JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92
9. Holt PG. Development of bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in human lung disease: a normal host defence mechanism awaiting therapeutic exploration? *Thorax* 1993;48:1097-8
10. Habermann TM, Ryu JH, Inwards DJ, Kurtin PJ. Primary pulmonary lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:307-15
11. Tamura A, Komatsu H, Yanai N, Homma J, Nagase A, Nemoto E, et al. Primary pulmonary lymphoma: Relationship between clinical features and pathologic findings in 24 cases. *Jpn J Clin Oncol* 1995;25:14-52
12. O'Donnell PG, Jackson SA, Tung KT, Hassan B, Wilkins B, Mead GM. Radiological appearances of lymphomas arising from mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the lung. *Clin Radiol* 1998;53:258-63
13. North L, Katz R, Carrasco H, Wallace S. What is the role of fine needle biopsy in the diagnosis of lymphoma? *AJR* 1995;165:1299
14. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, Butcher DN, Sheppard MN, Isaacson PG, et al. Pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphoma. The value of immunohistochemistry and gene analysis in diagnosis. *Histopathology* 1995;26:395-403