

양측 미만성 폐침윤과 전신 홍반을 동반한 말초 T세포 림프종

□ 이달의 X 선 □

고려대학교 의과대학 내과학교실

이승현, 하은실, 김정하, 정진용, 이경주, 김세중, 이은주, 허규영, 정기환, 정혜철, 이승룡, 이상엽, 김제형, 신 철, 심재정, 인광호, 강경호, 유세화

A Case of Peripheral T-cell Lymphoma with Diffuse Bilateral Pulmonary Infiltration and Whole Body Rash

Seung Hyeun Lee, M.D., Eun Sil Ha, M.D., Jung Ha Kim, M.D., Jin Yong Jung, M.D., Kyung Joo Lee, M.D., Se Joong Kim, M.D., Eun Joo Lee, M.D., Gyu Young Hur, M.D., Ki Hwan Jung, M.D., Hye Cheol Jung, M.D., Sung Yong Lee, M.D., Sang Yeub Lee, M.D., Je Hyeong Kim, M.D., Chol Shin, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Kwang Ho In, M.D., Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma (NHL) account for 0.4% of all types of lymphoma. Most cases are of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type, low grade B-cell lymphoma, but cases of the T-cell type are rare. The radiological findings frequently show hilar or mediastinal lymphadenopathy, but lung parenchymal involvement is uncommon. Here, a case of a patient, who presented with fever, generalized erythema, diffuse pulmonary infiltration and pleural effusion, diagnosed as a peripheral T-cell lymphoma, is reported. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 566-570)

Key words : Peripheral T-cell lymphoma, Lung

증 례

환 자 : 최 O 규, 남자 71세.

주 소 : 발열 및 호흡곤란

현병력 : 특이병력 없는 71세 남자로 1주전부터 시작된 발열과 호흡 곤란 및 전신 홍반을 주소로 내원하였다. 사회력 및 가족력 : 직업은 농부였고 그 외 특이사항 없음.

음주력 및 흡연력 : 하루 소주 반 병 정도의 음주력과 30갑년의 흡연력이 있었으나 2년 전에 금연, 금주하였다.

계통적 문진 : 오한을 동반하지 않는 간헐적인 열감이 주로 밤에 심해지는 양상이었고 2주동안 6kg의 체중감소 및 식욕부진, 전신쇠약을 보이고 있었다. 수일 전부터 기침이 있었으나 객담이나 객혈 등은 보이지 않았다. 전신의 홍반은 1주 전부터 나타나기 시작하

였고 소양감은 없었다.

이학적 소견 : 입원당시 혈압 120/80mmHg, 맥박수 112회/분, 호흡수 24회/분, 체온 38.4°C의 발열을 보였다. 의식은 명료하였으나 급성병색을 띄고 있었으며 경부, 액와부 및 서혜부에 만져지는 림프절은 없었다. 양측 흉부는 대칭적으로 움직였고 흉곽의 이상소견은 없었다. 심음은 정상이었으나 흉부 청진상 양측 폐하부에 악설음이 청진되었고 간이나 비장의 비대는 없었으나 전신에 홍반성 구진이 관찰되었다(Fig. 1).
검사실 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 14,500 /mm³ (호중구 46%, 림프구 42%, 단핵구 7%, 호산구 0%, 호염기구 0%), 혈색소 13.1 g/dL, 헤마토크릿 40.7%, 그리고 혈소판은 274,000 /mm³였다. 혈액화학 검사상 혈중요소질소 20 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, AST 36 IU/L, ALT 19 IU/L, 총빌리루빈 0.62 mg/dL 이었고 lactate dehydrogenase 881 IU/L(정상 0-500 IU/L), β₂-microglobulin 4.1 mg/L, C-reactive protein 24.4 mg/L(정상 0-5 mg/L), 적혈구 침강속도 19 mm/hr(정상 0-10 mm/hr)로 상승되었다. 동맥혈가스검사상 pH 7.47, PaCO₂ 34.1 mmHg, PaO₂ 60.1 mmHg, HCO₃⁻ 25.8 mEq/L, 산소포화도 91.2 %였다. 객담에 대한 그람 염색 및 배양 검사에서 병원균은 발견되지 않았다. 방사선 소견 : 내원 당시 촬영한 단순흉부방사선 검

Address for correspondence : **Kyung Ho Kang, M.D.**
Department of Internal Medicine, Guro Hospital,
#80, Guro-dong, Guro-gu, Seoul, Republic of Korea
(152-703)
Phone : +82-2-818-6638 Fax : +82-2-865-9670
E-mail : kkhchest@korea.ac.kr
Received : Jun. 28. 2005
Accepted : Sep. 14. 2005



Figure 1. Skin lesion : Whole body erythematous maculopapular rash.

사상 양측폐하에 미만성의 폐침윤 소견이 관찰되었다(Fig. 2a). 폐침범 부위에 비해 심한 호흡곤란 및 저산소증의 임상양상과 빠르게 진행되는 흉부 X-선 소견으로 세균성 폐렴과 급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia) 등을 먼저 의심하였으나 발열, 야간 발한과 체중감소 등으로 미루어 볼 때, 림프종 등의 악성질환의 가능성도 배제하지 못하는 상태였다. 감

별진단을 위해 고해상도 흉부 전산화단층촬영 (high resolution computed tomography, HRCT)를 시행하였으며, 양측 폐야에 미만성 간유리 혼탁 및 경화 소견과 양측성 흉막액이 관찰되었다(Fig. 2b).

임상경과 : 환자의 임상양상과 방사선 검사상 지역 사회 획득성 폐렴의 가능성을 배제할 수 없어 3세대 cephalosporin과 macrolide계 항생제치료를 시작하였다. 흉막액 검사상 백혈구 $17,250 /\text{mm}^3$ (림프구 : 98%), 단백질 3.3g/dL, LDH 1503 IU/L, ADA 57.3 IU/L로 삼출액 소견이었고 세포진 검사상 악성 세포가 의심되었다. 환자는 지속되는 발열, 저산소증, 호흡곤란 등의 임상경과의 악화를 보였고 입원 후 경과 중 좌측 쇄골상좌에 림프절이 촉지되어 피부병변과 림프절에서 각각 조직생검을 시행하였다. 조직검사상 두 가지 검체 모두에서 CD3+인 T세포가 관찰되었고 말초 T-세포 림프종으로 진단되었다(Fig. 3). 병기 확인을 위해 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 복강내 이상소견은 없었으나 골수 조직검사에서 림프종의 골수침범이 확인되었고 stage IV, IPI(international prognostic index) score 5 로 확진되었다. 입원 14일째 환자는 중앙혈액내과로 전과되어 CEOP-B(cyclophosphamide, epirubicine, vincristine, bleomycin, prednisolone)으로 복합 화학요법 치료를 시작하고 전신

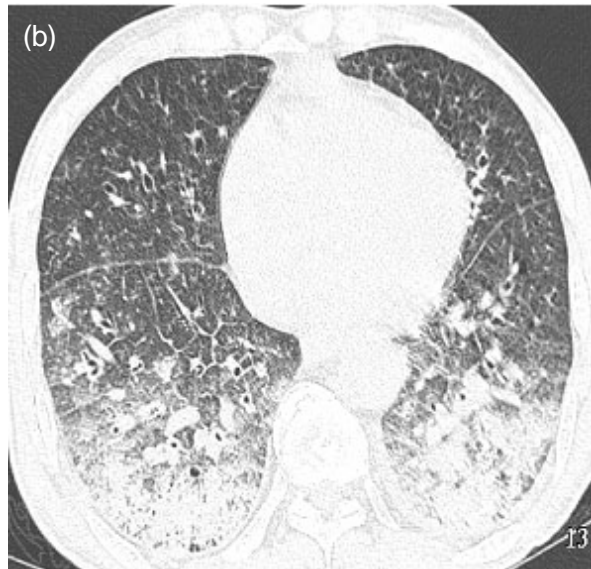
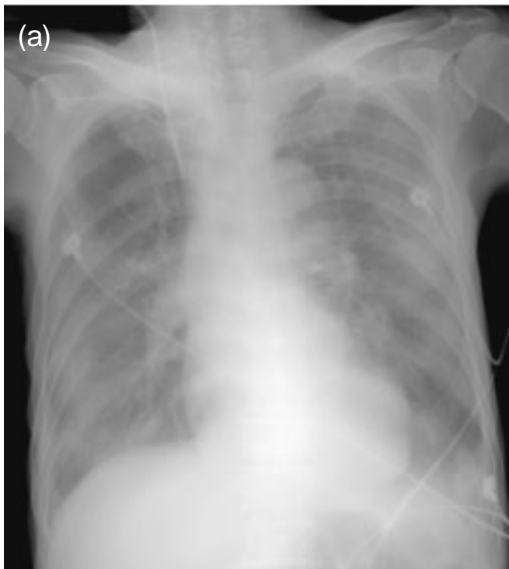


Figure 2. Chest AP(a) and HRCT scan(b) showed

diffuse increased interstitial markings with some nodularities and ground glass opacities in both lungs.

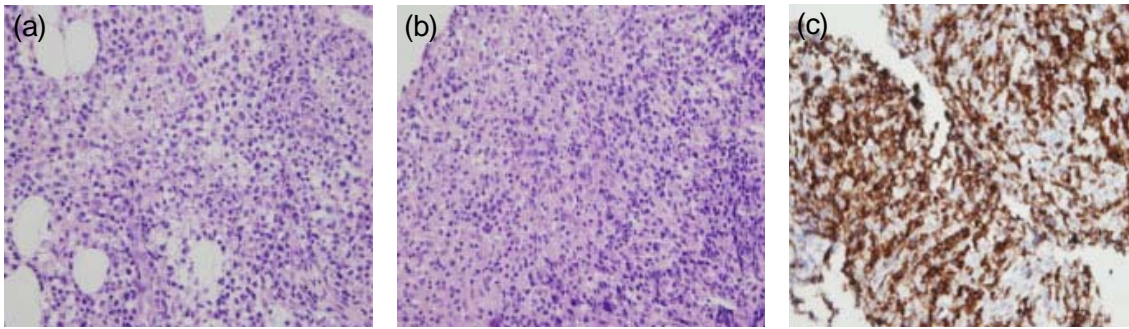


Figure 3. The infiltrations of large lymphoid cells are seen around the skin(a) and lymph node(b) (H&E, x 400, respectively). On immuno-histochemical staining, the lymphoid cells are positive for CD3, the T cell marker(c)(x 400).

상태의 일시적인 호전을 보였다. 그러나 항암치료 12 일째 이후부터 호중구 감소증과 함께 다시 발열 등 임상경과 및 흉부 X-선 사진상 악화를 보여 내원 40 일째 사망하였다.

고 찰

림프절외 림프종은 전체 림프종의 3-5%를 차지하며 전신의 어느 장기에나 생길 수 있으나 대부분이 두경부 및 위장관계에서 발생한다. 폐를 침범한 림프종은 크게 원발성 폐 림프종과 림프종의 이차적인 폐 침범으로 나눌 수 있는데 이차성 폐 림프종은 25~40% 정도로 흔하나 원발성 폐 림프종은 전체 림프종의 0.4% 정도로 드물다¹.

원발성 폐 림프종에서 가장 흔한 조직학적 형태는 low grade B-cell type으로 이는 점막-관련 림프양 조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)과 유사한 기관지내의 기관지-관련 림프양 조직(bronchus-associated lymphoid tissue, BALT)에서 유래한다. 하지만 본 증례와 같이 폐에 원발성으로 발생하는 말초 T세포 림프종은 국내에서 3예만이 보고되고 있을 정도로 매우 드물고 기관지-관련 림프양 조직에서 기원한 림프종에 비해 예후가 나쁘고 임상양상에서 차이를 보인다. 이것은 폐내 림프절이나 폐문부 림프절의 T림프구에서 기원하는 것으로 알려져 있다⁶. 이러한 말초 T세포 림프종은 부비동, 기도, 위장관, 피부, 림프절, 간, 폐 및 근·골격계에 발생할 수 있다.

일반적인 림프종의 분류법을 원발성 폐 림프종에

그대로 적용시키기엔 무리가 있어 그동안 원발성 폐 림프종의 조직학적 분류를 위한 많은 노력과 시도가 있어왔다. 하지만 면역기법 및 분자생물학의 발달에도 불구하고 아직은 완전히 정립되지 못한 상태이다. Tamura 등⁷은 원발성 폐림프종을 1) B-cell lymphoma composed of small to medium-sized lymphoid cells, 2) B-cell lymphoma composed of large lymphoid cells, 3) T-cell lymphoma, 4) malignant lymphoma of lymphomatoid granulomatosis(LYG) type의 네 그룹으로 분류하였고, Ferraro 등⁸은 1) low-grade lymphoma of MALT, 2) large cell lymphoma arising from MALT, 3) non-MALT type으로 분류하였다. 우리나라의 경우 1987년 유 등⁹이 림프구성 간질성 폐렴으로 발현하여 추적검사상 림프종으로 이행한 증례를 처음 보고하였고, 이후 김 등¹⁰이 2년 전 검진상 우연히 발견된 폐침윤이 악화된 소견을 보여 전원된 환자에서 개흉 폐생검으로 저등급 B세포 림프종을 진단하였고 1년간의 추적관찰기간동안 무통성의 만성적인 임상경과를 보이는 예를 보고하였다.

원발성 폐 림프종은 임상적으로 발병시의 평균연령은 50~60세이며 남녀간의 발생빈도는 차이가 없다고 보고되었다². 환자의 50%에서는 특별한 증상없이 우연히 흉부 X-선 사진상 폐실질 침윤소견이 발견되어 진단되고 특히 저등급 B세포 림프종의 경우에서 무증상의 빈도가 더 많은 것으로 알려져 있다⁵. 하지만 T세포 림프종의 경우 대개는 진단시 발열, 체중감소, 야간 발한 등 전신증상이나 기침, 흉통, 호흡곤란 등 호흡기 증상 그리고 흉곽외 림프절 종대를

동반한다. 본 증례의 경우, 전신 증상 및 호흡기 증상을 동반하였고 흉곽외 림프절 종대로 경부 림프절 종대를 동반하고 있었다. 흉곽외 증상으로 약 30%의 환자에서 피부나 신경계를 침범한다고 한다.

원발성 폐 림프종을 진단함에 있어서 양성 병변과의 감별이 어려운 경우가 많다. 특히 저등급 B세포 림프종의 경우 임상양상이 무통성(indolent)인 경우가 대부분이고 방사선학적으로 가성림프종(pseudolymphoma), 림프양 간질성 폐렴(lymphoid interstitial pneumonitis), 림프종양 육아종증(lymphomatoid granulomatosis)과 감별을 요한다. 폐 림프종의 폐침범 양상은, 단일성 혹은 다발성 폐의 결절 혹은 종괴, 폐침윤의 형태로 일측성 혹은 양측성으로 올 수 있는데, 이중에서 단일성의 결절 혹은 종괴 소견이 가장 흔하다⁵. 흉막액 저류는 76% 정도에서 관찰되고 30%에서는 림프종의 흉막침윤이 발견되는데 본 증례의 경우 흉막액 검사상 림프종 세포가 관찰되어 흉막침윤이 있음을 알 수 있다. 저등급 B세포 림프종의 경우 특징적으로 기관지-공기 조영과 종괴의 흉막과의 인접 소견이 관찰될 수 있다. T세포 림프종의 경우 진단 당시 전신증상이 나타나는 경우가 많고 폐침윤의 형태를 보이게 된다. 본 증례에서와 같이 급속히 진행되는 폐침윤의 경우, 다른 질환과 감별이 어려워 흔히 감염성 질환으로 생각하여 항생제 치료를 하다가 치료시기를 놓치게 되는 경우가 많으며 이러한 경우 폐혈색전증(septic embolism), 진균성 폐렴, 전이암, 세기관지폐포 세포 암종, 림프종 등과 감별을 요한다¹¹. 우리나라에서도 원발성 폐 T세포 림프종에 대한 보고가 있었고 본 증례에서와 같이 빠르게 진행되는 폐침윤 및 다발성 폐결절의 형태로 나타나 초기에 감염성 질환을 의심하여 항생제 치료를 하였으나 병변이 진행하여 결국 조직검사를 시행하여 T세포 림프종으로 진단되었다^{3,4}.

조직학적 진단을 위해선 일반적으로 충분한 양의 조직이 필요하고 따라서 많은 경우 수술적 폐생검이 필요하다. 하지만 기관지 내시경은 일반적으로 폐림프종의 진단에 있어 진단적 가치가 낮은 것으로 알려져 있다. Kim 등¹²은 우리나라의 원발성 폐림프종 환자를 대상으로 한 연구에서 경기관지 폐생검과 기관

지폐포 세척술을 이용하는 경우 진단율이 30% 정도로 매우 낮은 것으로 보고하였다. 최근들어 면역조직화학염색을 통한 세포 표지자나 flow cytometry등을 이용한 분자생물학적 방법으로 기관지 폐포세척액으로 림프종을 진단하려는 시도가 이루어지고 있다⁵.

Mycosis fungoides로도 불리는 피부 T세포 림프종(cutaneous T-cell lymphoma)에서 종종 폐 침범을 동반하기도 한다. 피부 림프종의 경우 대개 흉곽내 림프절 비대의 형태로 나타나는데¹³ 몇몇 보고에서 1년 이상 지속되는 홍반성 피부병변이 피부 조직생검 상 피부 T세포 림프종으로 진단되고 자외선이나 인터페론 치료를 받았으나 재발되어 2차성으로 급속히 진행되는 침윤형 폐병변을 보이다가 항암치료 도중 사망한 예가 있다¹⁴. 이러한 피부 T세포 림프종은 유럽에서 비호지킨 림프종의 약 6%를 차지하고 아시아에서는 매우 드문 것으로 되어있다. 대개는 증상 없는 습진성 피부 병변으로 시작하나 수년 후에 종괴의 형태로 진행한다. 본 증례의 경우 피부의 홍반성 구진이 동반되어 있었으나 피부병변의 발생기간이 1주일에 불과하였고 폐 병변과 거의 동시에 발생하였으므로 피부 T세포 림프종의 2차성 폐 침범이라 보기는 어려우며 조직 검사상으로도 피부 T세포 림프종의 증거는 없어 원발성 폐림프종이 과중성 피부병변을 동반하였다고 보는 게 타당할 것이다.

원발성 폐 림프종의 치료는 세포형에 따라 다르나 대개 수술적 절제술 단독 또는 방사선 치료나 항암화학요법의 병합치료가 있으나 어떤 치료가 가장 효과적인지에 대해서는 아직까지 정립되지 않은 상태이다. T세포 림프종의 경우 항암화학요법의 효과는 그리 좋지 못하여 최근 단일클론항체를 사용한 연구가 진행중이다. 예후에 있어 림프종의 세포형 즉, B세포형인지 T세포형인지와 전신증상의 동반유무가 중요한 결정인자라 할 수 있다. 무증상이며 무통성 임상경과를 가지는 MALT 림프종의 경우 경과관찰만으로도 5년 생존율이 84%로 비교적 예후가 양호한 것으로 보고되어 왔으며 실제로 Kim 등¹²은 2명의 MALT 림프종 환자를 각각 27개월, 44.3개월간 추적관찰한 결과 임상양상의 악화가 없음을 확인하였다. 하지만 말초 T-림프종에서의 예후는 매우 불량하여 80%의

환자가 IPI score 4이상이며 5년 생존률이 25%에 불과하다¹⁵. 따라서 빠르게 진행하는 폐침윤이 있고 감염을 의심할 만한 증거가 부족할 경우 적극적으로 조직검사 등을 시행하여 림프종을 감별하여야 하겠다.

요 약

폐에 발생하는 원발성 비호지킨 림프종은 아주 드문 질환으로 대개 폐문이나 중격동의 림프절 비대로 나타난다. 조직학적으로 대개 low grade B-cell 형태로 주로 발생하고 말초 T세포 형태로 폐에 원발성으로 발생하는 림프종은 드문 것으로 알려져 있다. 저자들은 발열과 전신 홍반이 있으면서, 흉부 X-선 사진상 급속히 진행되는 미만성 폐침윤 및 흉수 소견을 보여 초기에는 감염성 질환을 의심하였으나 피부병변과 림프절 및 골수 검사상 말초 T세포 림프종으로 진단된 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Kuruvilla S, Gomthy DV, Shanthi AV, Thanasekharaan V, Deivanayagam CN. Primary pulmonary lymphoma: report of a case diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1994;38:601-4.
2. Fraser RG, Pare JA, Pars PD, Fraser RS, Genereux GP. *Diagnosis of disease of the chest*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders: 1989. p. 1507.
3. Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh YS, Kim WS, Kim DS, et al. Pulmonary involvement of T-cell lymphoma with rapid, bilateral infiltration and high fever simulating pneumonia. *Tuberc Respir Dis* 1997;44:1440-6.
4. Park SW, Kim JA, Jang JH, Jang J, Cheon JY, Kim SK. A case of primary pulmonary lymphoma of T-cell

- origin showing diffuse bilateral pulmonary infiltration. *Korea J Med* 1994;46:259-64.
5. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990; 16:519-31.
6. Herbert A, Walters MT, Cawley MI, Godfrey RC. Lymphocytic interstitial pneumonia identified as lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1985;146:129-38.
7. 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;25:140-52.
8. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, Deschamps C, Allen MS, Pairolero PC. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000;69:993-7.
9. Yu B, Kim NK, Kim KY, Han YC, Cho HI, Ham YK, et al. A case of lymphoma manifested as lymphocytic interstitial pneumonia. *Korea J Med* 1987;33:386-92.
10. Kim YK, Kim C, Jeon J, Jeon KW, Kim DW, Lee DW, et al. A case of primary pulmonary low-grade B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue with bilateral consolidation and indolent clinical course. *Tuberc Respir Dis* 1998;45:1073-81.
11. Ueda T, Hosoki N, Isobe K, Yamamoto S, Motoori K, Shinkai H, et al. Diffuse pulmonary involvement by mycosis fungoides: high-resolution computed tomography and pathologic findings. *J Thorac Imaging* 2002;17:157-9.
12. Kim JH, Lee SH, Park J, Kim HY, Lee SI, Park JO, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:510-4.
13. Long JC, Mihm MC. Mycosis fungoides with extracutaneous dissemination: a distinct clinicopathologic entity. *Cancer* 1974;34:1745-55.
14. Foster GH, Eichenhorn MS, van Slyck EJ. The Sézary syndrome with rapid pulmonary dissemination. *Cancer* 1985;56:1197-8.
15. Fredman AS. Malignancies of lymphoid cells. *Harrison's online version 2.0*. 2001. p. 25.