

# 메토트렉세이트 사용 중 발생한 간을 침범한 광범위큰B세포림프종 1예

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>병리과

천재영<sup>1</sup> · 최희승<sup>2</sup> · 조세희<sup>1</sup> · 이서희<sup>1</sup> · 조미옥<sup>1</sup> · 이민영<sup>1</sup> · 김유리<sup>1</sup>

## A Case of Diffuse Large B-cell Lymphoma with Liver Involvement in a 67-Year-Old Woman Given Methotrexate for Rheumatoid Arthritis

Jae Young Cheon<sup>1</sup>, Hee Seung Choi<sup>2</sup>, Se Hee Jo<sup>1</sup>, Seohui Lee<sup>1</sup>, Mi Ok Cho<sup>1</sup>, Min-Young Lee<sup>1</sup>, and Yu Ri Kim<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Pathology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Prolonged inflammation or immunosuppression may cause lymphoproliferative disorders (LPD). Rheumatoid arthritis (RA) itself causes LPD. The immunosuppressive drug methotrexate (MTX) is used widely to treat RA, and is also related to the development of lymphoma. Although the detailed pathogenesis and association are still controversial, care is needed when managing patients with RA treated with MTX. Many reports indicate that discontinuing MTX can induce the regression of LPD. Here, we describe a case of diffuse large B-cell lymphoma that presented with liver involvement in a 67-year-old woman who had used MTX for RA for 15 years. (Korean J Med 2015;88:715-718)

**Keywords:** Methotrexate; Diffuse large B-cell lymphoma; Rheumatoid arthritis

### 서 론

지속적인 염증이나 면역억제는 림프종의 발생위험인자로 알려져 있으며, 대표적인 염증성질환인 류마티스관절염은 질환 자체가 림프종 발생의 위험인자로 알려져 있다. 류마티스관절염의 주된 치료약제인 메토트렉세이트(methotrexate, MTX) 투여 후 림프종이 발생했다는 여러 증례 보고가 있으나[1] 일부 대규모 전향적 연구들에서는 MTX 투여와 림프종 발생 위

험성 증가의 직접적인 상관관계는 밝혀지지 않았다[2,3]. MTX가 림프종 발생의 위험을 증가시키는가는 쟁점이 되고 있으며, 국내에도 MTX 투여 후 림프종이 발생하였던 보고가 있으나[4] 본 증례와 같이 간을 침범한 림프종이 발생한 경우는 보고된 바가 없었다. 저자들은 15년 전부터 류마티스관절염으로 MTX를 장기적으로 복용 중이던 67세 여환에서 간과 비장을 침범한 광범위큰B세포림프종을 진단하고, 임상적으로 MTX와 관련하여 발생한 광범위큰B세포림프종 1예를 경

Received: 2014. 6. 26

Revised: 2014. 8. 25

Accepted: 2014. 9. 25

Correspondence to Yu Ri Kim, M.D., Ph.D.

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3503, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: glassy@yuhs.ac

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

협하여 보고하고자 한다.

## 증 례

**환 자:** 67세 여자

**주 소:** 오한, 기침, 명치통증

**현병력:** 내원 1달 전부터 시작된 오한, 기침, 명치통증을 주소로 본원 외래를 통해 입원하였다. B 증상은 호소하지 않았고, 전신 활동도는 Eastern Cooperative Oncology Group 수행도 1에 해당하였다.

**과거력:** 1998년 류마티스관절염을 진단받고 개인병원 내과에서 경구 MTX를 15 mg씩 주 1회 복용하고 있었으며, 2006년 우측슬관절치환술을 시행 받았다.

**개인력 및 가족력:** 흡연력 및 음주력 없었고, 아버지가 위암으로 사망한 가족력이 있었다.

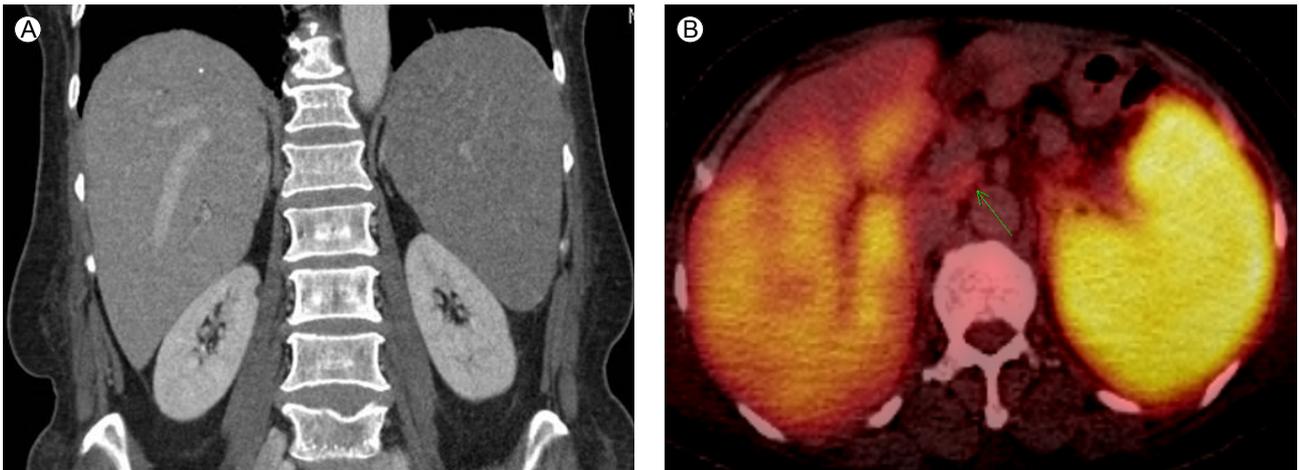
**신체검사 소견:** 내원 당시 혈압은 97/73 mmHg, 심박수 92회/분, 체온 35.8°C, 호흡수 20회/분이었다. 급성 병색을 보였으며, 결막이나 공막은 이상 소견이 없었다. 촉진되는 림프절 소견은 없었으며, 경부정맥의 확장 소견은 없었고 심음과 호흡음은 정상이었다. 복부진찰에서 간은 촉진되지 않았으나 비장은 촉진되었고, 복부팽만은 없었다. 양측 하지에는 함몰 부종은 관찰되지 않았으며, 관절부위의 압통 및 강직 소견은 관찰되지 않았다.

**검사실 소견:** 말초혈액 검사에서 백혈구 7,690/mm<sup>3</sup> (호중구 62%), 헤모글로빈 9.3 g/dL, 혈소판 63,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구 침강속도 14 mm/hr였다. 면역혈청 검사에서 C-반응단백 67.5

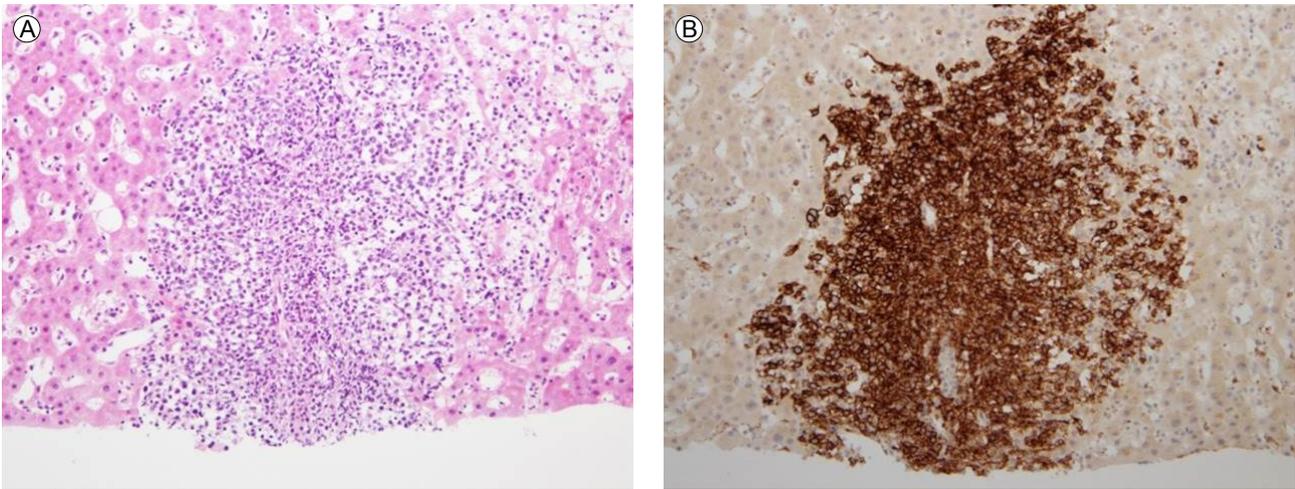
mg/L이었다. 생화학검사에서 혈액요소질소 15.2 mg/dL, 크레아티닌 0.76 mg/dL, aspartate transaminase 30 IU/L, alanine transaminase 20 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 알부민 2.8 g/dL, prothrombin time 64% (international normalized ratio 1.19), activated partial thromboplastin time 36.7 sec, 칼슘 7.8 mg/dL, 요산 5.6 mg/dL, lactic dehydrogenase 1,078 IU/L, 류마티스인자 17.2 IU/mL였다. 혈청 Epstein-Barr 바이러스 정량적 증합효소 연쇄반응(serum Epstein-Barr virus [EBV] quantitative polymerase chain reaction) 검사는 음성이었다.

**방사선학적 소견:** 단순흉부방사선 검사에서 심비대 소견은 없었으며, 우상부폐 및 좌하부폐 부위의 비특이적인 미세결절 소견이 관찰되었다. 흉부 컴퓨터단층촬영 검사에서는 종격동 부위의 임파선종대 소견은 없었으며, 폐실질의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 복부-골반 컴퓨터단층촬영 검사에서 14.3 cm의 비장비대 소견이 보였고, 간내담관 및 간외담관의 경한 확장 소견이 관찰되었다(Fig. 1A). 복부초음파 검사에서는 말초총담관 부위의 담석은 관찰되지 않았으나 총담관의 확장 소견이 관찰되었고 비장비대 소견이 관찰되었다. 양전자단층촬영 검사에서 간, 비장의 전반적인 조영 증가 소견이 보여 림프종의 침범을 의심할 수 있었다(Fig. 1B).

**병리학적 소견:** 간 실질에 대한 조직검사서 문맥 및 중간띠영역(portal, mid-zonal area)에 큰B세포(large B cell)들의 다발성결절성증식(multiple nodular proliferation)이 관찰되었고(Fig. 2A), 면역조직염색에서 B림프구 표지자인 CD20이 양성 소견을 보여(Fig. 2B) 광범위큰B-세포림프종으로 진단되었으며, BCL6, BCL2, MUM1도 양성소견을 보였으나 현상혼성화



**Figure 1.** Abdominal CT scan shows splenomegaly (A). PET-CT scan shows diffuse and strong FDG uptake in the liver and spleen, and hypermetabolic lesion in portocaval area, suggestive of lymphoma involvement (B) (arrow: Hypermetabolic node in portocaval area). CT, computed tomography; PET-CT, positron emission tomography-computed tomography; FDG, fludeoxyglucose.



**Figure 2.** Nodular proliferation of large atypical lymphoid cells in mid-zonal area (H&E,  $\times 200$ ) (A). Immunohistochemical staining for CD20 revealed that these lymphoma cells were CD20 positive ( $\times 200$ ) (B).

검사(in situ hybridization)에서 EBV는 음성소견을 보였다. 골수흡인도말검사에서는 골수로의 전이소견은 보이지 않았고, 다른 특이소견은 관찰되지 않았다.

**치료 및 경과:** 입원 후 MTX 투여를 중단하였으며, 범혈구 감소증 및 황달에 대한 간의 기질적 원인에 대한 감별진단 위해 간 실질에 대한 조직검사를 시행하였다. 이후 간조직검사 결과에서 광범위큰B세포림프종으로 진단되어 복합항암화학요법 시작 고려하였으나, 간 침범으로 인한 급격한 간기능 저하 소견 관찰되어 중환자실로 입실하여 보존적 치료 유지하였다. 보존적 치료 유지에도 간기능 저하 진행되는 소견 관찰되었으며, 림프종의 진행으로 인한 간기능 악화로 판단하고, 복합항암화학요법(rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone)을 시행하였다. 1차 복합항암화학치료 이후 보존적 치료 지속하며 경과관찰 하였으나 간기능 저하 계속되고 폐렴 동반되어 정맥항생제 투여 및 기계호흡치료 시행하였으며, 급성신부전 소견 보여 신대체요법 시행하였으나 간부전 및 신부전, 폐렴 악화되어 입원 22일째 사망하였다.

## 고 찰

MTX는 류마티스관절염 환자들에게 가장 흔하게 사용하는 약제 중 하나이다. MTX의 작용기전은 퓨린대사에 관여하는 효소들을 억제시켜서 아데노신을 축적시키거나 T세포 활성을 억제시키고 T세포로부터 분비되는 세포간부착물질(intercellular adhesion molecule)을 억제하는 것으로 추정되지만[5] MTX의 면역 체계에 대한 효과는 아직 명확하지 않다.

최근의 역학적 연구들에서 류마티스관절염과 관련하여 림프종의 위험성이 증가됨이 보고되고 있으나 류마티스관절염 환자에게 있어서 MTX의 투여가 림프종의 위험을 더욱 증가시키는지 여부는 아직까지도 쟁점이 되고 있다. Georgescu 등[6]은 류마티스관절염 환자에서 MTX가 세포유전학적작용(cytogenetic actions), 면역학적작용(immunologic actions), 공동발암작용(co-carcinogen actions)을 통해 환자의 면역기능을 저하시켜 림프종 발생의 위험을 증가시킬 수 있으며, 이러한 위험을 보다 증가시키는 인자에는 류마티스관절염의 중증도, 강한 면역억제치료, EBV 감염 등이 있다고 말하였다. Georgescu 등[6]은 이러한 주장에 대한 근거로 MTX 투여 후 보고된 림프종의 경우 면역억제와 관련된 림프종인 경우가 많고, MTX 투약 중단 후 자연적인 호전이 일어난 증례들을 제시하였다. 프랑스의 3년간의 전향적 연구에서 MTX를 복용하는 류마티스관절염 환자들에게 있어서 호지킨림프종의 발생이 증가함을 보고하였으나 비호지킨림프종의 발생빈도에서는 차이를 보이지 않았다[2]. Wolfe 등[3]의 전향적 연구에서는 류마티스관절염 환자에서 림프종의 발생 위험이 증가함이 관찰되었으나, MTX 치료의 유무는 림프종의 발생에 영향을 주지 않았다.

Yoshida 등[7]이 시행한 589명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서 MTX와 관련된 림프세포증식성질환의 발생률은 10만 명당 168이었고, 일반인 대비 표준화 발생비는 8.21이었다. Ichikawa 등[8]의 연구에서는 류마티스관절염과 관련된 림프세포증식성질환을 가진 102명의 환자들을 조사하여 이들의 특성을 분석하였는데, 절반 이상

인 53명이 광범위큰B세포림프종의 조직학적 소견을 보였고 전체의 약 60%에서 EBV가 검출되었다. 70세 이상의 고령 및 광범위큰B세포림프종의 조직학적 소견은 전체생존율을 유의미하게 감소시켰으며, EBV 양성인 환자들에게서 유의미하게 높은 비율로 림프세포증식성질환의 자연퇴행이 나타났다[8]. 이를 본 증례 환자의 경우에 적용해보자면, 연령은 67세로 고령에 해당하지 않지만 광범위큰B세포림프종의 조직학적 소견과 EBV 음성 소견을 보이고 있고, 이는 불량한 예후를 시사한다고 볼 수 있다.

류마티스관절염 환자에게 있어서 MTX 투여로 인한 간독성으로는 간섬유화증 및 간경변이 알려져 있으며, 간독성을 증가시키는 요인으로는 MTX의 투여용량 및 기간, 고령, 알코올 섭취 등이 영향을 줄 수 있는 인자로 알려져 있다. Whiting-O'Keefe 등[9]은 총 636명의 간조직검사 결과를 바탕으로 시행한 메타분석에서 MTX의 누적투여량이 증가할수록 간질환의 위험도가 증가하고, 알코올 섭취량이 많은 그룹(주당 100 g 이상)에서 간질환의 위험도가 보다 더 증가하지만 진행된 간질환 환자의 경우에는 MTX 누적투여량과 간질환의 위험도 간의 상관관계가 없다고 보고하였다.

국내에서도 류마티스관절염 환자에게 MTX 투여 후 림프종이 발생한 증례가 보고되었으며[5], 장기간의 MTX 복용 후 간경변이 발생한 증례 보고도 있었으나[10] 간과 비장만을 침범한 림프종이 진단된 증례는 아직 보고된 바가 없었다. 본 환자는 간과 비장만을 침범하여 원발성담즙성간경변증을 의심하였으며, 초기 감별진단으로 림프종을 의심하기 어려웠다. 광범위큰B세포림프종 환자에게 있어서 간 침범은 병기 설정에 있어서 4기로 분류되어 예후가 좋지 않다고 알려져 있으며, 본 증례 환자의 경우 림프종의 간 침범과 간기능 저하, 장기간의 면역억제제 사용으로 인한 면역력 약화 및 림프종의 급속한 진행으로 인해 예후가 불량하였을 것으로 판단된다. 그러나 본 증례에서와 같은 류마티스관절염 환자에게 있어서 MTX 투여 후 발생한 간을 침범한 광범위큰B세포림프종의 경우 적합한 복합항암화학요법에 대해 아직 정립된 바가 없는 실정으로, 이에 대해서는 추가적인 증례에 대한 연구와 고찰이 필요하겠다.

## 요 약

장기간 면역억제제를 사용하는 경우 감염 등의 합병증뿐만 아니라 장기간의 면역억제로 인한 림프종의 발생위험도 고려해야 한다. 저자들은 류마티스관절염으로 MTX를 15년간

복용한 병력이 있는 환자에서 간과 비장을 침범한 광범위큰B세포림프종이 발생한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 메토티렉세이트; 광범위큰B세포림프종; 류마티스관절염

## REFERENCES

1. Lioté F, Pertuiset E, Cochand-Priollet B, et al. Methotrexate related B lymphoproliferative disease in a patient with rheumatoid arthritis. Role of Epstein-Barr virus infection. *J Rheumatol* 1995;22:1174-1178.
2. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J; Investigators of the Club Rhumatismes et Inflammation. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909-3915.
3. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56:1433-1439.
4. Kim MG, Lee JY, Bae JS, et al. A case of malignant lymphoma during treatment with methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2002;9:63-67.
5. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Ludviksson BR, Valdimarsson H. The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin Immunol* 2005;114:154-163.
6. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:794-804.
7. Yoshida Y, Takahashi Y, Yamashita H, Kano T, Kaneko H, Mimori A. Clinical characteristics and incidence of methotrexate-related lymphoproliferative disorders of patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2014;24:763-765.
8. Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, et al. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol* 2013;91:20-28.
9. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991;90:711-716.
10. Kim GG, Dong SH, Lee HJ, et al. A case of methotrexate induced liver cirrhosis. *Korean J Med* 1997;53:431-435.