

세포독성 표현형을 나타내는 원발성 위 말초 T세포 림프종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, *병리학교실

김윤재 · 이용찬 · 조재희 · 김자경 · 허규연 · 박승우 · 한지숙 · 박인서 · 양우익*

A Case of Primary Peripheral T-cell Lymphoma of the Stomach with Cytotoxic Phenotype

Yoon Jae Kim, M.D., Yong Chan Lee, M.D., Jae Hee Cho, M.D., Ja Kyung Kim, M.D., Kyu Yeon Hur, M.D., Seung Woo Park, M.D., Jee Sook Hahn, M.D., In Suh Park, M.D. and Woo Ik Yang, M.D.*

Departments of Internal Medicine and *Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

위의 비호지킨 림프종은 림프절 외 림프종 중 가장 흔하여 전체 원발성 림프절 외 림프종의 약 20%를 차지하고 있으며 대부분 B세포 기원이고 T세포 기원의 림프종은 매우 드물다. T세포 림프종 중 말초 T세포 림프종은 흉선 외에서 기원하는 림프종이다. T-cell intracellular antigen (TIA)-1은 모든 세포독성 T세포에서 나타나고, 이 단백질이 말초 T세포 림프종의 림프절 외 발현과 관련이 있다고 한다. 저자들은 내원 11년 전 위 림프종 진단 받고 6차례 항암 치료 후 완전 관해 상태로 지내던 중 내원 2개월 전 혈변이 있어 시행한 상부 내시경하 조직 생검에서 원발성 위 세포독성 말초 T세포 림프종이 진단된 1예를 문헌고찰과 함께 보고한다.

색인단어: 말초 T세포 림프종, 원발성 위 림프종, T세포 세포내 항원(TIA-1)

서 론

위는 원발성 림프절 외 림프종이 가장 많이 생기는 부위이다.^{1,2} 위의 비호지킨 림프종은 대부분 B세포 기원이고 T세포 기원의 원발성 비호지킨 림프종은 드물게 발견된다.^{3,4} 따라서 T세포의 조직학적 양상 및 임상 양상은 완전히 밝혀지지 않아 치료 방침이나 예후에 관하여 뚜렷한 방침이 없는 상태이다. T세포 림프종 중 말초 T세포 림프종은 흉선 외에서 기원하는 림프종으로, T림프세포의 세포독성과 관련 있는 단백질인 perforin 과 serine esterase의 analogue인 T-cell intracellular antigen

(TIA)-1, granzyme B가 있으며, 이 중 TIA-1은 모든 세포독성 T세포에서 나타나는 것으로 알려져 있고, 이 단백질이 말초 T세포 림프종의 림프절 외 발현과 관련이 있다고 한다.⁵

저자들은 내원 11년 전 위 림프종으로 진단 받고 6차례 항암 치료 후 완전 관해 상태로 지내던 중 내원 2개월 전 혈변이 있어 시행한 내시경하 위 조직 생검에서 T세포 림프종으로 Ki-1, CD56에 음성을 보이면서 세포독성을 나타내는 TIA-1에 양성인, 세포독성 표현형을 나타내는 원발성 위 말초 T세포 림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

70세 남환이 2개월 전 한 차례 혈변을 주소로 다른 병원을 방문하여 시행한 내시경 검사에서 위암이 의심되어 본원을 방문하였다. 과거력에서 내원 11년 전 원발성 위 림프종(diffuse histiocytic large cell type)으로 6

접수 : 2003년 8월 1일, 승인 : 2003년 10월 16일
연락처 : 이용찬, 서울시 서대문구 신촌동 134
우편번호: 120-752, 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 소화기내과
Tel: 02-362-5414, Fax: 02-393-6884
E-mail: leeyc@yumc.yonsei.ac.kr

차례 항암약물 치료 후 완전 관해 판정을 받았고 이후 재발 소견 없이 지내왔으며, 고혈압, 당뇨, 결핵의 병력은 없었다. 가족력에서 특이사항 없었고, 음주력 및 흡연력은 없었다. 전신쇠약감은 없었고, 식욕 부진 및 변비, 설사 등은 없었으나 복부 팽만감을 호소하였으며, 체중 감소는 없었다. 신체검진에서 혈압은 120/70 mmHg, 맥박 80회/분, 체온 36.5°C, 호흡수 18회/분이었고, 키는 166 cm였으며, 몸무게는 58 kg였다. 의식은 명료하였으며, 결막은 창백하지 않았고, 공막에 황달은 보이지 않았으며, 경정맥 확장소견은 없었다. 장음은 정상적으로 들렸으며 복부에 압통이나 반발통은 없었

다. 양측 하지에 함요부종은 없었고, 운동제한은 관찰되지 않았다. 내원 당시 시행한 말초 혈액검사, 혈청 생화학검사 및 전해질검사 결과치는 정상범위였다. Carcinoembryonic antigen (CEA)은 3.87 ng/mL였으며, β 2-microglobulin은 2.96 mg/L로 상승되어 있었다.

내원 1일째에 시행한 내시경 검사에서, 위 체부의 후벽에 표재성 궤양과 주변 주름의 비후 및 발적 소견이 있었으며(Fig. 1), CLO™ 검사는 음성 소견을 나타내었으나 ¹³C 요소호기 검사는 양성 소견을 나타내어, omeprazole, amoxicillin, clarithromycin을 이용한 삼계 요법을 4주간 시행하였다. 같은 날 시행한 초음파 내시경 검사에서, 병변은 고유근층의 일부를 침범하였으며, 크기 1.5 cm의 주변 림프절의 비후소견이 관찰되었다(Fig. 2). 내원 2일째 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 위체부의 비후 소견 외에 주위 장기로의 침범 소견은 없었으며, 흉부 전산화단층촬영에서 우하엽에 약 2.2 cm의 결절이 관찰되었다. 내원 11일째 시행한 양전자 방출 단층촬영 검사에서 위에서는 특이소견이 관찰되지 않았으나, 폐의 우하엽에 결절성의 fluorine-18 fluorodeoxyglucose (¹⁸F]FDG) 섭취가 증가된 부위가 관찰되었다. 위 조직병리검사 결과 다형성의 비정형 림프구가 관찰되었으며, 면역조직화학염색을 시행한 결과 CD3 양성소견을 보이고 TIA-1 양성 소견을 보이는 세포독성 말초 T세포종이었다(Fig. 3, Table 1). 폐 우하엽에서 관찰된 결절에 대해서는 세침흡인생검을 시행하였으며 결핵성의 결절로 판명되었다. 환자는 수술을 거



Figure 1. Endoscopic finding. An irregular shaped shallow ulceration with exudates is noticed on the posterior wall of the lower body.

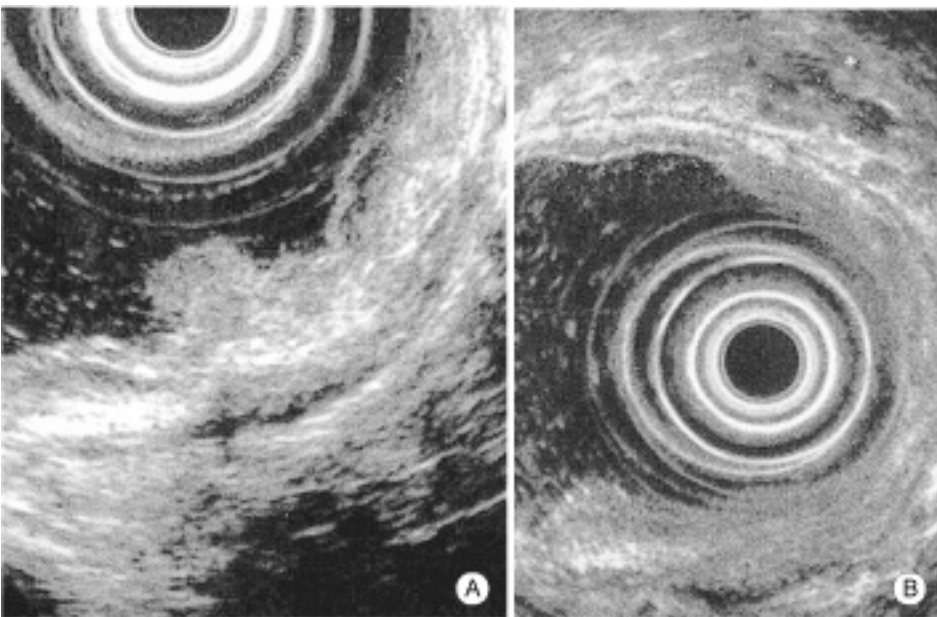


Figure 2. Endoscopic ultrasonographic finding of the tumor. (A) The tumor is infiltrating through the muscularis propria layer. (B) An about 1.5 cm sized peri-gastric lymph node is noticed.

부하여, cytoxan, epirubicin, vincristine, prednisolone을 이용한 항암 화학요법을 총 6회 시행하였고 6개월 후 완전관해 소견을 보였으나, 발병 11개월째 원발부위인 위의 재발 및 간전이 소견이 발견되어, 2차 약제로 바꾸어 약물치료 하였고 현재 15개월째 추적 관찰 중이다.

Table 1. Immunohistochemical Profiles of Primary Gastric T-cell Lymphoma Analysis

Immunohistochemistry	Results
CD3	+
CD20 (L26)	-
CD45 (LCA)	+
CD79a	-
CD56	-
Ki-1	-
TIA-1	+

고찰

위의 비호지킨 림프종은 대부분 B림프구 기원으로 T림프구 기원의 림프종은 드물게 보고되고 있어, 원발성 T세포 림프종의 경우 증례로서 1997년까지 전 세계적으로 38예가 보고된 바 있고,⁶ 원발성이 아닌 림프종까지 포함하였을 경우 보고자에 따라 많게는 10%까지 보고하고 있으며,² 최근에는 Nakamura 등⁷이 455예의 위장관 림프종을 분석하여 이 중 원발성 위 T세포 림프종이 19예로 위 림프종의 6%를 차지한다고 보고한 바 있다.

Helicobacter pylori (*H. pylori*)가 원발성 위 B세포 림프종의 위험요인이지만 T세포 림프종의 유발에 어떤 병인으로 관여하는지는 현재 명확하지는 않다. 저위도의 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종이 발생하였을 때 *H. pylori*의 제균치료만으로 80%에서 종양의 완전관해가 가능하고, 재발률은 5%인 것으로 알

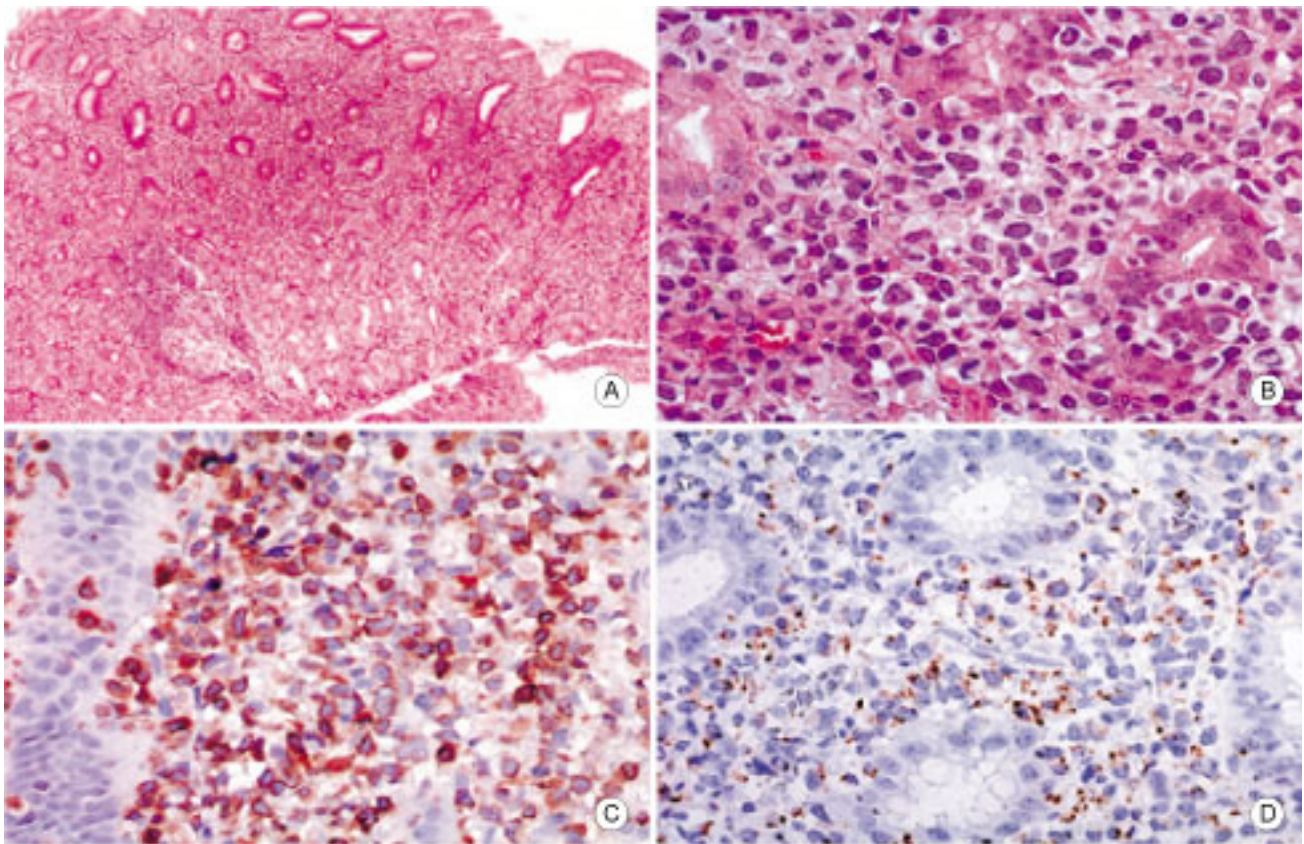


Figure 3. Pathologic finding. (A) Tumor cells are observed in the epithelial and subepithelial areas (H&E stain, ×40). (B) Tumor cells show a high nuclear/cytoplasmic ratio with a pleomorphic nucleus. Lymphoepithelial lesion is noted in the mucosal area (H&E stain, ×400). (C) CD3 is strongly expressed by the tumor cell. (D) Immunohistology shows a strong dot-like cytoplasmic staining for TIA-1.

려져 있으며,⁸ 최근에는 위에 생긴 미만성 거대 B세포(diffuse large B cell) 림프종에 대해서도 제균치료만으로 관해를 유도하고 5년간 완전관해 상태가 유지된 보고도 있었다.⁹ 원발성 위 T세포 림프종과 *H. pylori*의 감염과의 관계 및 치료에 대한 개념은 아직 정립되지 않은 상태이다. 이것은 원발성 위 T세포 림프종의 발생이 많지 않고 *H. pylori* 감염이 임상적으로 의미를 가지게 된 시기가 10년이 조금 넘었기 때문이다. 원발성 T세포 림프종에서 *H. pylori*의 감염이 보고된 경우가 있었으나,^{6,10} 이 보고만으로는 단순하게 병발된 경우인지, 인과관계가 있을지는 알 수 없다. 하지만, 흥미로운 것은 T세포 림프종과 *H. pylori*의 감염이 같이 있었을 경우에 제균 치료만으로 관해를 유도한 보고가 있었고,¹¹ 이것은 원발성 B세포 림프종과 마찬가지로 *H. pylori* 감염이 원발성 T세포 림프종의 병인에 관여한다는 가능성을 시사한다고 볼 수 있다. 몇몇의 보고에서 위 원발성 T세포 림프종이 human T-lymphotrophic virus type 1 (HTLV-1)과 같이 발생하여 보고한 예가 있었다.¹² 하지만, HTLV-1이 위 T세포 림프종에 어떤 병인으로 관여하는지에 대한 관련성은 확실히 밝혀지지 않았다.

위의 림프종에서 REAL system을 통하여 T세포를 임상적으로 구분하기 시작한 시기는 1994년부터이다.¹³ 1994년 이전에는 Working formulation을 이용하였으며 본 증례에서도 타 병원에서 이전에 진단 받은 조직학적 유형은 diffuse histiocytic large cell type이었다. 이전 조직검사가 T세포 기원인지, B세포 기원인지는 알 수 없으나 T세포 기원의 원발성 위 림프종의 예후가 증례 보고 되어 생존기간을 알 수 있었던 경우 평균 생존기간이 2년 이하로 원발성 B세포 림프종에 비해서 훨씬 좋지 않은 예후를 보였으며,¹⁴ 원발성 위 림프종은 아니지만 본 증례와 같은 말초 T세포 림프종의 경우 평균 생존기간은 9개월에서 18개월까지 보고된 바 있다.^{15,16} 따라서 본 증례도 내원 11년 전 타 병원에서 T세포 기원의 원발성 위 림프종이 재발한 경우보다는 B세포 기원의 림프종이 있었을 가능성이 더 많아 보인다.

정상적인 경우에 소장에는 intraepithelial lymphocytes (IEL)라 불리는 단핵구가 존재하는데 이는 CD3를 표현하는 T세포 계열이면서 흉선 기원의 림프구에서 표현되는 CD4나 CD8을 표현하지 않고, 비전형적 림프계 세포에서 나타나는 단클론항체인 CD30이나 NK세포에서 나타나는 항체인 CD56 역시 표현하지 않는다. 소장에서 이 IEL이 celiac병(celiac disease)과 연관된 T세포 림프종의 원인세포로 여겨지고 있다.¹⁷ IEL은 또한 perforin과 serine esterase의 analogue인 granzyme B 및

TIA-1 양성인 세포독성 표현형을 가진다. 하지만 이 세포는 소장보다 위에서 훨씬 적게 나타나서 보통의 경우라면 잘 나타나지 않으며 림프구 위염(lymphocytic gastritis) 등 특수한 경우에는 이런 IEL이 검출되기도 한다.¹⁸ 하지만 이 IEL이 위 T세포 림프종의 원인 세포라고 보기는 어려울 것이다.

TIA-1은 모든 세포독성 세포에서 나타나고, granzyme B는 활성화를 가지는 세포독성 세포에서 나타나는 것으로 알려져 있으며, 이 TIA-1 및 granzyme B가 말초 T세포 림프종 및 NK세포 림프종이 림프절 외에 발현되는 것에 관여한다고 보고하고 있다.⁵ 우리나라에서는 이런 말초 T세포 기원이고 세포독성을 가지는 원발성 위 림프종에 대한 보고는 없으며, 외국의 경우 Murata 등¹⁹이 granzyme B 양성인 세포독성 말초형 위 T세포 림프종을 보고한 증례가 있었다.

치료에 있어서 본 증례와 같은 원발성 T세포 림프종은 그 빈도가 낮기 때문에 명확한 치료 방침이 있는 것은 아니다. 이전에 보고되었던 전체 원발성 위 림프종 38예에서는⁶ 수술이 가능한 경우 대부분 수술 단독 혹은 수술 및 추가의 항암 약물요법을 시행하였고, 수술이 불가능할 경우에는 항암약물요법을 사용한 경우가 대부분이었다. *H. pylori* 감염과 병발한 경우 앞서서도 언급했듯이 제균치료만으로 관해를 유도한 보고도 있었다.¹¹ 본 증례에서는 환자가 수술을 거부한 상태로, 약물치료만으로 완전관해를 나타냈으나 11개월째 재발을 하였고 현재는 2차약제를 사용하여 다시 관해가 유도된 상태로 지속적으로 약물치료를 유지하고 있다.

ABSTRACT

Primary gastric lymphoma is the most common form of extralymphatic non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Most cases are of B-cell origin and few cases of lymphoma of T-cell origin have been reported. Peripheral T cell lymphoma is a lymphoma of extrathymic origin. Expression of T-cell intracellular antigen (TIA)-1 can be detected in all cytotoxic cells, and the expression of this cytotoxic protein is associated with extranodal presentation. We report a case of primary peripheral T cell lymphoma of the stomach with cytotoxic T-cell phenotype in a 70-year-old male presenting with upper gastrointestinal bleeding. (Korean J Gastrointest Endosc 2004;28:76-80)

Key Words: Peripheral T-cell lymphoma, Primary gastric lymphoma, T-cell intracellular antigen-1 (TIA-1)

참 고 문 헌

1. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-260.
2. Wolf BC, Martin AW, Ree HJ, Banks PM, Smith S, Neiman RS. Non-Hodgkin's lymphomas of the gastrointestinal tract. An evaluation of paraffin section immunostaining. *Am J Clin Pathol* 1990;93:233-239.
3. Yatabe Y, Mori N, Oka K, Nakazawa M, Asai J. Primary gastric T-cell lymphoma. Morphological and immunohistochemical studies of two cases. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:547-550.
4. Naghavi R, Saw D, Brady T, Kaplan M, Tagoe C. Primary gastric T-cell lymphoma with cutaneous involvement. A case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:312-316.
5. Kanavaros P, Boulland ML, Petit B, Arnulf B, Gaulard P. Expression of cytotoxic proteins in peripheral T-cell and natural killer-cell (NK) lymphomas: association with extranodal site, NK or Tgammadelta phenotype, anaplastic morphology and CD30 expression. *Leuk Lymphoma* 2000;38: 317-326.
6. Itatsu T, Miwa H, Ohkura R, et al. Primary gastric T-cell lymphoma accompanied by HTLV-I, HBV and *H. pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1999;44:1823-1836.
7. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 2003;97:2462-2473
8. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50 (Suppl):IIIS19-S24.
9. Alsolaiman MM, Bakis G, Nazeer T, MacDermott RP, Balint JA. Five years of complete remission of gastric diffuse large B cell lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2003;52:507-509.
10. 박수종, 김학양, 유희승 등. *Helicobacter pylori* 감염을 동반한 T림프구 기원의 원발성 위 림프종 1예. *대한소화기내시경학회지* 1998;19:262-266.
11. Bariol C, Field A, Vickers CR, Ward R. Regression of gastric Tcelllymphoma with eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:269-271.
12. Shimada-Hiratsuka M, Fukayama M, Hayashi Y, et al. Primary gastric T-cell lymphoma with and without human T-lymphotropic virus type 1. *Cancer* 1997;80:292-303.
13. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392.
14. Lippman SM, Miller TP, Spier CM, Slymen DJ, Grogan TM. The prognostic significance of the immunotype in diffuse large-cell lymphoma: a comparative study of the T-cell and B-cell phenotype. *Blood* 1988;72:436-441.
15. Greer JP, York JC, Cousar JB, et al. Peripheral T-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 42 cases. *J Clin Oncol* 1984;2:788-798.
16. Pinkus GS, O'Hara CJ, Said JW. Periphral/post-thymic T-cell Lymphomas: a spectrum of disease. *Cancer* 1990;65:971-976.
17. de Bruin PC, Connolly CE, Oudejans JJ, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphomas have a cytotoxic T-cell phenotype. *Histopathology* 1997;31:313-317.
18. Oberhuber G, Bodingbauer M, Mosberger I, Stolte M, Vogelsang H. High proportion of granzyme B-positive (activated) intraepithelial and lamina propria lymphocytes in lymphocytic gastritis. *Am J Surg Pathol* 1998;22:450-458.
19. Murata T, Nakamura S, Oka K, et al. Granzyme B-positive primary gastric T-cell lymphoma: gastric T-cell lymphoma with the possibility of extrathymic T cell origin. *Pathol Int* 2000;50:853-857.