

점막연관 림프조직형 위 림프종과 병발한 조기 위암 1예

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 병리학교실*

이경훈 · 김현수 · 백순구 · 이동기 · 권상옥 · 김태현* · 조미연*

A Case of Synchronous Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma and Early Carcinoma of the Stomach

Kyoung Hun Lee, M.D., Hyun Soo Kim, M.D., Soon Koo Baik, M.D., Dong Ki Lee, M.D., Sang Ok Kwon, M.D., Tae Heon Kim, M.D.* and Mee Yon Cho, M.D.*

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

Multiple primary gastric malignant tumors are reported to constitute 1.25% of all gastric carcinomas. The simultaneous coexistence of adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach is very rare. Moreover, both gastric carcinoma and primary gastric MALT lymphoma are considered to be related with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. However, the precise role of *H. pylori* in gastric carcinogenesis and lymphomatogenesis still remains as a challenging part of gastroenterology. We present here a rare case of simultaneous gastric MALT lymphoma and adenocarcinoma of the stomach in a patient with evidence of *H. pylori* infection. The MALT lymphoma was successfully treated after the eradication of *H. pylori*. However, the gastroscopic biopsy of the other lesion of the stomach for 3-month follow-up demonstrated signet-ring cell carcinoma. We report the case of this synchronous neoplasm of the stomach related to *H. pylori* infection with a review of literature. (Korean J Gastroenterol 2001;37:455-460)

Key Words: Adenocarcinoma, MALT lymphoma, Simultaneous coexistence, Stomach

서 론

위의 서로 다른 부위에서 발생하는 동시성(synchronous) 위 악성 종양은 전체 위암 중 2.2%를 차지한다.¹ 이러한 동시성 위 악성 종양의 대부분은 위상피세포에서 기원하는 위선암이며 다른 세포에서 기원하는 두 종양이 동시에 위에 발생하는 경우는 매우 드물다.¹⁻⁵ 또한 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염이 위암뿐만 아니라 점막연관 림프조직형(MALT, mucosa-associated lymphoid tissue) 위 림프종의 발생과 관련된 주요 병독인자로 알려지면서 위에 호발

하는 위선암과 점막연관 림프조직형 위 림프종의 병인에 모두 *H. pylori* 감염이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.⁶⁻¹¹ 저자 등은 초기에 위 전정부와 하체부의 *H. pylori* 양성 저등급 점막연관 림프조직형 위 림프종으로 진단받고 *H. pylori* 제균치료 3개월 후 추적한 상부위장관 내시경 조직 검사에서 *H. pylori*가 성공적으로 제균되고 점막연관 림프조직형 위 림프종은 관해되었으나 위의 상체부 후벽에서 위암(signet-ring cell carcinoma)이 진단되어 수술로 치료한 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

29세 여자 환자가 내원 10개월 전부터의 공복시 심와부 통증을 주소로 외래 경유 입원하였다. 환자는 과거력이나 가족력에서 특이 사항 없이 건강히 지냈으며 현병력상 내원 10개월 전부터의 공복시 심와부 통증을 주소로 내원 3

접수: 2001년 1월 30일, 승인: 2001년 3월 9일
연락처: 이동기, 220-701, 강원도 원주시 일산동
연세대학교 원주의과대학 원주기독병원
내과학교실 소화기내과
Tel: (033)741-0930, Fax: (033) 745-6782
E-mail : gidept@wonju.yonsei.ac.kr

개월 전 타병원에 내원하여 상부위장관 내시경검사를 시행 받았다. 당시 시행한 상부위장관 내시경검사서 위 전정부와 하체부에 다발성의 궤양과 점막주름의 비후가 관찰되어 (Fig. 1A, 1B) 이 부위를 포함한 위 전체의 조직검사를 시행하였다. 환자는 타병원에서 시행한 조직검사서 위 하체부와 전정부의 대만과 전벽의 점막연관 림프조직형 위 림프종을 진단받고 (Fig. 2A, 2B) 3개월간 *H. pylori* 제균 및 궤양 치료를 시행받았다. 이후 추적한 상부위장관 내시경검사서 이전의 궤양 병변은 반흔으로 호전되었으나 위 상체부 후벽에 함몰형 조기 위암이 의심되어 본원으로 전원되었다.

내원 당시 신체진찰 소견에서 혈압은 130/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡 20회/분, 체온 37°C이었다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였으며 경부검진에서 임파절은 촉진되지 않았으며 심폐음은 정상이었다. 복부진찰 소견에서 장음은 정상이었고 복부 팽만이나 압통은 관찰되지 않았다.

간, 비장, 신장 및 복부 종괴는 촉진되지 않았다. 내원 당시 말초혈액검사서 백혈구는 $5,110/\text{mm}^3$ (중성구 67.4%, 림프구 24.8%). 혈색소 13.6 g/dL, 적혈구 용적 39.0%이었고 혈소판 $258,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈청전해질검사는 정상범위이었으며 혈청생화학검사서 혈중요소질소 9 g/dL, 크레아티닌 0.6 g/dL, 총 단백질 7.9 g/dL, 알부민 4.9 g/dL, AST 22 IU/L, ALT 18 IU/L, 알칼리성 포스파타제 55 U/L, γ -GT 19 U/L로 정상이었다. 혈액응고인자검사서 프로트롬빈 시간은 12.9초(INR 0.88), 활성화 부분 트롬빈시간은 32.0초로 정상이었다. 종양표지자검사서 CEA와 CA 19-9 모두 정상범위이었고 β 2-MG는 1.5 mg/L (정상치 0~2.4 mg/L) 이었고, LDH는 349 U/L (정상치 121~520)이었다. 혈청면역검사상 HBs Ag/anti-HBs (-/+), anti-HCV (-)이었고, 요검사와 대변잠혈반응검사 모두 정상이었다.

단순 복부방사선검사는 정상 소견을 보였고 복부 초음파 검사서 림프절 비후나 복수 또는 전이가 의심될 만한 결

Fig. 1. Gastroscopic findings. (A & B) Initial endoscopic findings show multiple ulcerations in the antrum and lower body and mucosal fold thickenings in the body. (C) Three-months after the eradication of *H. pylori*, diffuse granular mucosal irregularity and ulcer scar are demonstrated in the lower body and antrum. (D) A depressed erythematous mucosal lesion is observed in the posterior wall of upper body.

절은 관찰되지 않았다. 타병원에서 시행한 복부 컴퓨터단층촬영상 위벽의 비후나 종괴는 보이지 않았고 주변 림프절의 팽대 소견은 보이지 않았다. 입원 다음 날 시행한 상부위장관 내시경검사서 이전에 점막연관 림프조직형 위 림프종 병변이었던 하체부와 유문부 대만측으로 미만성 과

립성 점막 변화와 일부에서 얇은 궤양반흔이 관찰되었다 (Fig. 1C). 또한 위체부에서 중등도 부종과 점막주름의 비후가 관찰되어, 전정부로부터 하체부, 상체부, 분문부 각각의 전후벽과 대소만에서 모두 조직검사를 시행하였다. 위의 상체부 후벽측에는 약 1 cm 크기의 주변보다 함몰된 불규칙한 모양의 과립성 점막 변화와 발적이 관찰되어 조직검사를 시행하였다 (Fig. 1D). 조직검사 결과 위의 상체부 후벽에서 점막에 국한된 인화세포암종으로 진단되었고, 유문부 대만측에서는 만성 염증 소견이 관찰되었으며, 하체부 후벽, 대만과 소만측에서는 점막연관 림프조직형 위 림프종의 완화로 생각되는 경미한 성숙림프구들이 관찰되었다. 당시 생검 조직으로 시행한 특수염색검사서 *H. pylori*는 관찰되지 않았으며 CLO검사는 음성이었다.

환자의 병력상 두 종양의 발견이 3개월 사이에 이루어졌고 처음 타병원에서 시행하였던 상부위내시경 소견에서 조기 위암이 발견된 상체부 후벽에서는 조직검사가 이루어지지 않아 IIc형 조기 위암이 점막연관 림프조직형 위 림프종과 동시에 병발한 것으로 판단하였다. 환자의 위 병변은 조기 위암이지만 분화도가 나쁘고 약년자 위암일 뿐 아니라,

Fig. 2. Gross appearance of the resected stomach. About 1 cm-sized depressed mucosal irregularity is noted in the posterior wall of the stomach (arrows).

Fig. 3. Microscopic findings. (A) Low-power view of the initial biopsy reveals dense lymphocytic infiltration replacing the gastric glands. (H&E stain, $\times 100$). (B) High magnification of the initial biopsy demonstrates infiltrating monocytoid lymphocytes, plasma cells and lymphoepithelial lesions, which are consistent with MALT lymphoma (H&E stain, $\times 200$). (C) Antrum of the resected stomach shows the gastric mucosa with multifocal mature lymphocytes aggregation without residual MALT lymphoma 3-months after the *H. pylori* eradication (H&E stain, $\times 40$). (D) Upper body of the resected stomach reveals signet-ring cells infiltrating through the lamina propria (H&E stain, $\times 200$).

점막연관 림프조직형 위 림프종의 완전관해 여부 평가와 다른 부위 위암 잔존 가능성이 우려되어 환자는 위전절제술과 Roux-en-Y 식도공장문합술을 시행받았다. 절제된 위의 육안 소견에서 상체부 후벽에 약 1 cm의 불규칙한 함몰성 점막 병변이 관찰되었고 체부와 전정부의 점막은 정상이었다(Fig. 3). 현미경적 검사에서 위의 하체부와 전정부에서는 성숙된 림프구가 응집된 소견과 더불어 국소적인 점막위축이 다발성으로 관찰되었으나(Fig. 2C) 점막연관 림프조직형 위 림프종의 재발 소견은 발견되지 않았다. 병리조직 소견에서 점막내에 국한되고 주변 정맥이나 림프절 전이 소견은 없어 pT1a, N0병기의 signet ring cell carcinoma로 진단되었다(Fig. 2D). 환자는 수술 후 7개월이 지난 현재까지 합병증이나 재발 없이 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

위장관은 림프절외 림프종의 가장 흔한 호발 부위로 점막연관 림프조직형 림프종을 포함한 원발성 위 림프종은 전체 위의 악성 종양 중 5%미만이다. 1983년 Isaacson 등¹²에 의해 일반적인 소림프구성 림프종과 달리 세포 표면항원 CD5가 음성인 저등급(low-grade) 악성도의 B-림프구 기원 위 림프종을 MALT 림프종으로 명명한 이후 점막연관 림프조직형 위 림프종은 임상적으로 림프절에 원발하는 B-세포 림프종과는 다른 양상을 보여 위장관증상 및 내시경 소견에서 특징적인 소견이 없고 다양한 양상으로 발현되어 조기 진단이 어렵다.¹³ 더구나 본 증례와 같이 점막연관 림프조직형 위 림프종이 위암과 동시에 발생하는 것은 매우 드물어 현재까지 Medline 등재 학술지에 보고된 증례는 4예에 불과하다.²⁵ 본 증례는 비록 위암이 발견되기 3개월 전에 *H. pylori* 양성 점막연관 림프조직형 위 림프종으로 진단받아 *H. pylori* 제균치료 후 림프종의 관해를 보였으나 3개월 사이에 위선암이 새롭게 발생된 것으로 판단하기 어렵고 초기 상부위내시경검사서 위 상체부의 병변을 발견하지 못한 것으로 생각되기 때문에 위의 두 병변이 이시성(metachronous)보다는 동시성(synchronous)으로 발생한 것으로 판단하였다.

점막연관 림프조직형 위 림프종의 병인은 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나 위 MALT 림프종의 90%에서 *H. pylori*가 발견되며 MALT형성과 관련되는 것으로 밝혀져 있다. 정상 위점막에서 림프조직은 존재하지 않으나 *H. pylori* 감염이나 자가면역성 질환에 의한 만성적인 항원자극은 T-림프구 매개기전으로 생각되는 과정을 통해 위점막에 MALT형성을 유도한다.¹⁴ 결과적으로 증식한 B-림프구들이 위상피세포 주위로 침윤하여 림프상피양 반응(lymphoepithelioid reaction)을 유발하는데 이는 점막연관 림프조직

형 위 림프종의 전구단계로 증명되어 있다.⁸⁻¹¹ 또한 *H. pylori* 감염에 관련된 점막연관 림프조직형 위 림프종의 발생 과정에 *H. pylori*의 병독인자인 *cagA* 유전자가 관여하는 사실¹⁵은 *H. pylori*에 의한 만성 위염의 유병률에 비해 원발성 위 림프종의 유병률이 훨씬 낮은 사실의 일부를 설명해 주고 위 MALT 림프종의 형성에 다른 인자가 관여함을 시사한다.^{10,16}

점막연관 림프조직형 위 림프종의 치료로서 발병 초기 위 점막내로의 림프조직 형성을 촉진하는 *H. pylori* 감염을 차단할 목적으로 일차적으로 *H. pylori* 제균치료가 추천된다.⁹⁻¹¹ 현재 다기관 연구가 진행 중이며 중간 결과에 따르면 저등급 점막연관 림프조직형 위 림프종에서 장기 관해율은 70-80%이다.¹⁷ *H. pylori* 제균치료가 가장 잘 반응하는 림프종은 저등급 악성도이고 점막에 국한된 경우와 주변 림프절로의 전이가 없는 경우이며, 반대로 *t(11;18)*과 *Bcl-10* 유전자의 돌연변이 등 유전자 결함이 있으면 치료에 반응을 기대하기 어렵다.¹⁷ 본 증례 역시 저등급 악성도이고 점막에 국한되어 림프절 전이의 근거가 없어 *H. pylori* 제균요법의 적응증으로 판단하였으며 특히 *H. pylori* 제균 치료 3개월 후 위 절제를 통해 점막연관 림프조직형 위 림프종의 완치를 확인하여, *H. pylori* 제균치료를 통한 저등급 점막연관 림프조직형 위 림프종의 완치를 증명하였다.

원발성 위 림프종과 더불어 위암화 과정에도 *H. pylori*의 감염이 관련된다.^{6,7} 하지만 이러한 가설이 사실이라면 위암과 위 림프종의 동시성 발생 증례가 훨씬 많을 것으로 기대되나 위암 또는 위 림프종으로 수술받은 환자의 병리조직에서 두 질환이 동시에 발견되는 경우는 매우 드물다. 또한 역학 연구 결과 위암에 의한 사망률은 감소하나 위 림프종을 포함한 악성 림프종에 의한 사망률은 오히려 증가하는 추세이다.¹⁴ 따라서 위암화 과정에서 *H. pylori*의 역할은 아직 명확히 밝혀져 있지 않으며 *cagA* 유전자 산물에 대한 항체역가가 대조군에 비해 위암 환자군에서 증가되어 있다는 연구 결과¹³는 *H. pylori* 감염된 환자의 일부에서만 위암이 발생하는 이유를 부분적으로 설명해 준다. 또한 최근 친염증성 사이토카인으로 잘 알려진 interleukin-1-beta (IL-1-β)의 다형성으로 IL-1-β의 생산이 증가하면 위산 분비를 강력히 억제하여 *H. pylori*에 의해 유도되는 저산증을 악화시켜 위암을 촉진하는 사실도 밝혀졌다.¹⁸ 따라서 *H. pylori*의 병독인자 등 공격인자와 더불어 *H. pylori*의 숙주인 인간의 IL-1-β 생산에 영향을 미치는 유전인자와 같은 숙주 방어인의 다양성도 *H. pylori* 감염에 의한 위암화를 결정하는 중요 인자로 생각되며 향후 이와 관련된 추후 연구가 기대된다.

이전의 문헌에서 위암과 위 MALT 림프종이 동시에 발생한 증례는 총 4예(Table 1)로 모든 증례에서 본 증례와

Table 1. Characteristics of Synchronous Gastric Carcinoma and MALT Lymphoma of the Stomach

Ref.	Gastric carcinoma			MALT lymphoma		Treatment
	No.	Location	Type	Differentiation	Location	
2	LC of body	AGC, intestinal type	Moderate	Antrum	+	Decline
3	GC of body	EGC IIa, T1b (3.0x1.8cm)	Poor	GC of body	+	Total gastrectomy
4	Fundus & antrum	Lymphoepithelioma like carcinoma	Undifferentiated	Fundus & antrum	+	Partial gastrectomy
5	LC of pre-pylorus	EGC IIc, T1a (3.5x2.5cm)	Poor	Antrum	+	Total gastrectomy

LC, lesser curvature; GC, greater curvature; AGC, advanced gastric cancer; EGC, early gastric cancer.

같이 *H. pylori*의 감염이 동반되었다.²⁻⁵ 이들 중 점막연관 림프조직형 림프종과 동반되어 2예에서는 조기 위암, 나머지 2예는 림프구양 위암과 진행성 위암이 각각 1예로 3예가 위선암이었다. 위암의 주 발생부는 체부와 전정부가 각각 2예씩이었고, 점막연관 림프조직형 위 림프종의 발생부위는 위 전정부가 3예로 가장 많았으며 본 증례에서도 하체부와 전정부에 걸쳐 림프종 병변이 분포하였다. 위암의 분화도는 3예에서 저분화도 또는 미분화도의 특성을 보였으며 본 증례도 저분화도이었다. 진단 시기는 1예에서 수술 전 위내시경검사를 통해 동시성 위종양을 진단하였으나 나머지 3예에서는 수술 후 병리조직검사를 통해 위암과 점막연관 림프조직형 위 림프종의 동반을 확인하여 수술 전 진단이 어려움을 알 수 있었다. 본 증례는 타병원에서 초기에 두 종양을 모두 발견하지는 못하였는데 이는 위 MALT 림프종과 조기 위암을 내시경적으로 구별하기 어려웠고 동시성 종양의 가능성을 염두에 두지 못했기 때문으로 생각하였다. 이들 환자의 치료는 치료를 거부하여 2개월 후에 사망한 1예를 제외하고 나머지 3예 모두 본 증례와 같이 위절제술을 시행받았다.

본 증례를 포함하여 위암과 위 MALT 림프종의 동시성 증례 5예 모두에서 *H. pylori* 감염이 증명되어 *H. pylori* 감염은 두 종양의 발생 과정에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 또한 본 증례에서처럼 IIc형 조기 위암과 얇은 궤양 및 점막주름의 비후를 주소견으로 나타난 위 MALT 림프종이 동반된 경우 내시경적 소견만으로 두 질환을 감별하는 것은 불가능할 것으로 생각되며 *H. pylori* 감염을 동반하는 위 악성 병변이 의심되는 경우 두 질환의 동반 가능성을 고려하여 면밀한 관찰을 통한 광범위한 부위의 조직검사와 추적관찰이 필요할 것으로 생각한다. 요약하면 저자들은 초기 위내시경에서 위 MALT 림프종으로 진단받아 *H. pylori* 제균치료 후 위 MALT 림프종은 관해되었으나, 추적한 내시경검사서 조기 위암의 병발을 진단한 동시성 조기 위암 및 위 MALT 림프종 증례를 수술로 치료하여 이전에 발표된 유사 증례의 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고 문헌

- Moertel CG, Bargen JA, Soule EH. Multiple gastric cancer. Review of the literature and study of 42 cases. *Gastroenterology* 1957;32:1095-1103.
- Kelly SM, Geraghty JM, Neale G. *H. pylori*, gastric carcinoma, and MALT lymphoma. *Lancet* 1994;343:418.
- von Herbay A, Schreiter H, Rudi J. Simultaneous gastric adenocarcinoma and MALT-type lymphoma in *Helicobacter pylori* infection. *Virchows Arch* 1995;427:445-450.
- Greiner A, Kirchner T, Ott G, Marx A, Fischbach W, Muller-Hermelink HK. Occurrence of multiple lymphoepithelioma-like carcinoma and MALT-type lymphoma in the stomach: detection of EBV in carcinomas but not in lymphoma. *Histopathology* 1996;29:51-56.
- Kanamoto K, Aoyagi K, Nakamura S, et al. Simultaneous coexistence of early adenocarcinoma and low-grade MALT lymphoma of the stomach associated *Helicobacter pylori* infection: a case report. *Gastrointest Endosc* 1998;47:73-75.
- Correa P. Is gastric carcinoma an infectious disease? *N Engl J Med* 1991;325:1170-1171.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176.
- Wotherspoon AC, Donglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-1271.
- Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression

- of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995;345:1591-1594.
12. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer 1983;52:1410-1416.
 13. Sundeen JT, Longo DL, Jaffe ES. CD5 expression in B-cell small lymphocytic malignancies. Correlations with clinical presentation and sites of disease. Am J Surg Pathol 1992;16:130-137.
 14. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:571-574.
 15. Crabtree JE, Wyatt JJ, Sobala GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. Gut 1993;34:1339-1343.
 16. Mohandas KM. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. N Eng J Med 1994;331:746.
 17. Wotherspoon AC. A critical review of the effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric MALT lymphoma. Curr Gastroenterol Rep 2000;2:494-498.
 18. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000;404:398-402.
-