

*Helicobacter pylori*가 감염된 환자에서 위 반지세포암종에 동반된 MALT 림프종

Synchronous Gastric Signet Ring Cell Carcinoma and Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma in a Patient with *Helicobacter pylori* Infection: A Case Report

Ju Hyun Lee, M.D.^{1,4}, Jae Hee Cheon, M.D.¹, Jie Hyun Kim, M.D.¹, Jun Chul Park, M.D.¹, Jae Hak Kim, M.D.¹, Woo Jin Hyung, M.D.², Ji Eun Kwon, M.D.³, Sang Kil Lee, M.D.¹ and Yong Chan Lee, M.D.¹

Department of ¹Internal Medicine, ²Surgery and ³Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ⁴Department of Internal Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Koyang, Korea

Helicobacter pylori (*H. pylori*) plays a substantial role in the pathogenesis of primary gastric carcinoma and low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) B-cell lymphoma. The synchronous occurrence of both lesions have been reported very rarely. Here we present a case of gastric signet ring cell carcinoma and MALT lymphoma developed simultaneously with *H. pylori* infection. A 46-year-old man was referred for the evaluation of abnormal endoscopic findings. Upper endoscopy revealed early gastric cancer in the lower body of the stomach and subsequent biopsy of the lesion proved to be a signet-ring cell carcinoma. After confirmation of signet-ring cell carcinoma, subtotal gastrectomy was performed. Histopathological study of the resected specimens showed collision tumor, which was composed of gastric signet ring cell carcinoma and low grade B-cell MALT lymphoma. *H. pylori* was detected in the resected specimen and the standard eradication therapy was instituted. We suspect *H. pylori* infection can be a etiologic factor in the development of both MALT lymphoma and carcinoma of the stomach in this patient. We report this unusual case along with a review of the related literature. (The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research 2007;7:146-149)

Key Words: Gastric adenocarcinoma, Signet ring cell, MALT lymphoma, *Helicobacter pylori*

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실,
²외과학교실, ³병리학교실
⁴국민건강보험공단 일산병원 내과

이주현^{1,4} · 천재희¹ · 김지현¹
박준철¹ · 김재학¹ · 형우진²
권지은³ · 이상길¹ · 이용찬¹

연락처 : 천재희

서울시 서대문구 신촌동 134
우편번호 : 120-752
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02-2228-1990
Fax : 02-393-6884
E-mail : geniushee@
yumc.yonsei.ac.kr

서 론

위의 원발성 악성종양 중 가장 흔한 것은 위선암종으로 전체 악성종양의 95%를 차지하며 최근의 임상연구들은 *Helicobacter pylori*에 감염된 환자에서 6배 이상의 위선암종 발생이 나타남을 보고하여 위선암종의 발생에 *H. pylori* 감염이 강하게 관련되어 있음이 알려졌다.¹ 저위도 점막연관

림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)형 B세포 위림프종은 위선암종 다음으로 흔한 위의 악성 종양으로 1~7% 정도에서 발생한다. *H. pylori*의 만성적인 자극이 MALT 림프종의 원인이 되며, *H. pylori* 제거만으로도 약 80-90%에서 관해에 도달하는 것이 보고되어 *H. pylori* 감염이 이 질환의 중요한 원인임을 알 수 있다.² 이와 같이 *H. pylori*는 위선암종과 MALT 림프종의 병태생리에서 중요한 위험인자이며 제거요법을 통해 위선암종과 MALT 림프종

을 예방할 수 있다는 주장도 나오고 있다.¹³ 이러한 공통 병인이 밝혀져 있음에도 불구하고, 두 질환이 한 환자에게서 발견되는 경우는 매우 드물어 전세계적으로 한 환자에서 동시에 위선암종과 MALT 림프종이 진단된 것은 몇몇 증례 보고에 불과하다.^{4,6}

저자들은 처음에 위선암종 진단 하에 수술을 진행하였고, 수술 후 조직 검사에서 반지세포암종과 MALT 림프종이 병발하였음을 확인한 1예를 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

46세 남자가 3개월 전부터 상복부 불편감이 있어 인근 병원을 방문하여 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 이상 소견이 발견되어 본원으로 전원되었다. 과거력이나 가족력에서 특이사항은 없었다. 입원 당시 환자의 검진에서 혈압 113/79 mmHg, 맥박수 60회/분, 호흡수 20회/분, 그리고 체온은 36.2°C였다. 의식은 명료하였으며 외견은 건강해 보였다. 두경부와 서혜부 림프절 종대는 없었다. 복부진찰 및 항문수지 검사에서 특이소견 없었다. 체중감소, 야간 발열, 식은땀 등의 증상은 없었다. 말초 혈액검사는 백혈구 4,540/mm³, 혈색소 13.0 mg/dL, 혈소판 248,000/mm³이었다. 생화학 검사는 BUN 5.4 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL, total protein 6.7 g/dL, albumin 4.5 g/dL, total bilirubin 0.5 mg/dL, AST 29 IU/L, ALT 31 IU/L, alkaline phosphate 52 IU/L, gamma-GTP 23 IU/L, LDH 260 U/L이었고, CEA 0.74 ng/mL이었다. 소변 검사는 정상 소견이었고 대변 잠혈 반응은 음성이었다. 흉부사진은 정상이었고, 복부 전산화 단층촬영에서 위벽의

비후나 주변 림프절 종대는 관찰되지 않았다.

상부위장관 내시경 검사에서 위하체부 대만에서 백색의 삼출액을 동반한 2개의 지도모양의 표재성 궤양이 있어 조기위암 의심 하에 조직검사를 시행하였다(Fig. 1). 조직병리에서 인접한 2개의 궤양 중 위체부 대만의 근위부의 궤양에서 반지세포암종(signet ring cell carcinoma) 소견을 보였고 그보다 원위부의 인접 궤양에서는 위염 소견을 보였다. 수술 전 병변의 침윤과 주위 림프절 비후를 알아보기 위해 상부 위장관 내시경 초음파를 시행하였다. 내시경 초음파에서는 점막에 국한된 종양이었으며 주위 림프절 종대는 관찰되지 않았다.

위암에 대하여 위아전절제술(Radical subtotal gastrectomy)과 림프절절제술을 시행하였다(Fig. 2). 절제 위의 조직병리 검사 결과, 위점막에 국한된 미만성 조기위암으로, 주변 11곳의 절제된 림프절에서 전이는 관찰되지 않았다. 절제 위에서 함요된 병변은 2군데로 첫번째 병변은 하부 위체부에서 대만곡을 따라 1.5×1.0 cm로 측정되었고, 조직병리 분류는 미만성 반지세포암종이었다(Fig. 3). 위선암으로부터 위체부의 하부방향으로 1.5 cm 떨어진 부위에 두번째 병변이 관찰되었으며 병리조직에서 점막과 점막하층에 국한된 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion)을 가진 저위도 B세포 MALT 림프종으로 Modified Ann Arbor 병기로 IE1의 병변이었다(Fig. 4). 조직에서 *H. pylori*가 발견되어 환자는 수술 후 *H. pylori* 제균치료를 시행하였으며 전신 상태가 호전되어 퇴원하였다. 환자는 외래에서 신속요소분해 효소 검사와 요소호기검사(urea breath test)를 시행하였고 음성

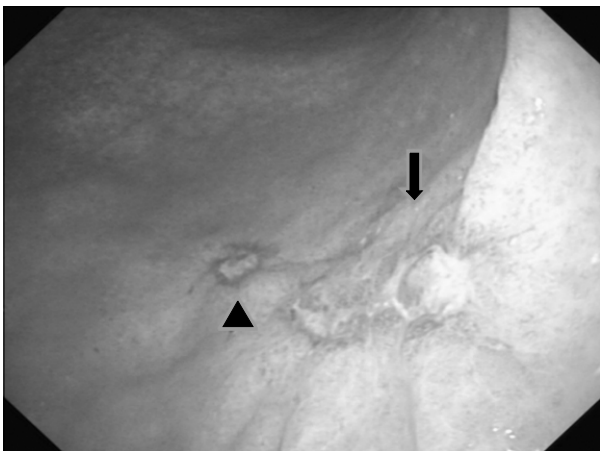


Fig. 1. Initial endoscopic finding. There are large geographic, serpiginous shaped erosion (proximal, arrow) with whitish exudates and small round erosion (distal, arrow head) in the greater curvature of lower body.



Fig. 2. Gross finding of the resected specimen. The specimen is opened along the lesser curvature to reveal a slightly depressed lesion located in the greater curvature of the mid to lower body. It measures 1.5×1 cm and is 2.5 cm apart from the proximal resection margin (arrow) and 8.5 cm apart from the distal resection margin. There is another erosive lesion in the greater curvature of lower body (arrow head), measuring 1×0.8 cm. It is located 1.5 cm distal to the proximal lesion.

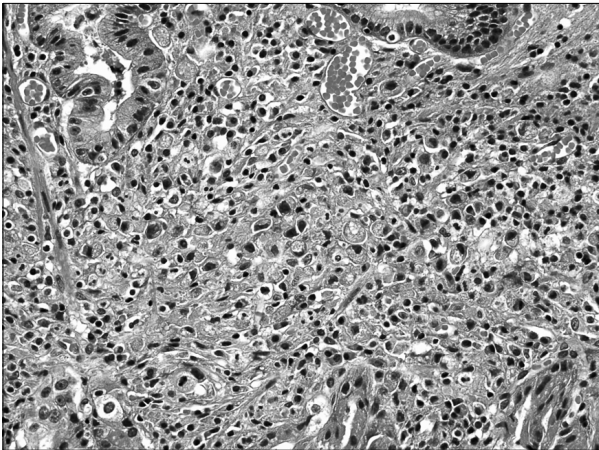


Fig. 3. Microscopic finding of the resected stomach. The proximal lesion proves to be signet ring cell carcinoma confined to the lamina propria (H&E stain, ×200).

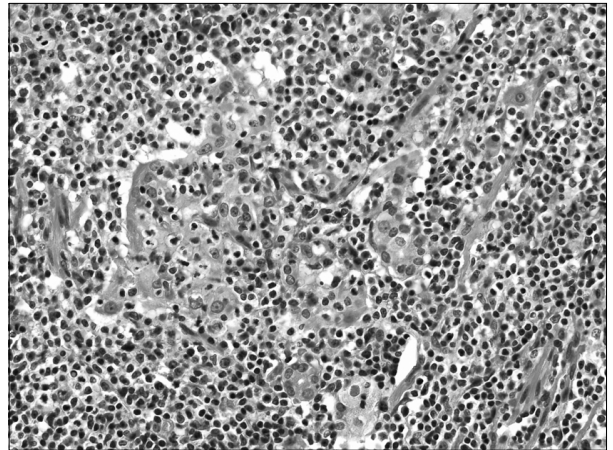


Fig. 4. Microscopic finding of the resected stomach. The distal lesion is found to be low grade B cell lymphoma of MALT type involving mucosa and submucosa (H&E stain, ×200).

이며 현재까지 재발 없이 추적 관찰 중이다.

고 찰

*H. pylori*는 위선암종과 MALT 림프종 발생에 중요한 원인 인자로 알려져 있다. 위선암종 환자의 84%에서 *H. pylori*가 검출되었고,⁷ 활성을 가진 *H. pylori* 감염이 있는 환자에서 제균이 된 환자보다 위선암종 발생의 상대적 위험도가 6배 이상 높은 것으로 보고되었다.^{1,8} 위의 MALT 림프종에서는 90%에서 *H. pylori*가 검출되었고, *H. pylori* 제균만으로도 약 80~90%에서 관해에 도달하였다.² 따라서 위선암종과 위의 MALT 림프종의 발생에 *H. pylori*는 공통의 위험요소이며 또한 *H. pylori* 제균치료가 두 암의 발생을 줄이는 것에 도움이 될 것으로 생각된다. 위선암종과 위의 MALT 림프종 발생에 *H. pylori* 감염 이외에도 숙주인자, 식습관, 염증반응과 관련된 산화 및 분자학적 요인 등이 복잡하게 작용하겠으나⁹ 위선암종과 MALT 림프종이 병발한 9명에 대한 한 보고에서는 78%에서 *H. pylori* 감염이 확인되어 *H. pylori* 감염이 다른 위험 요소보다 더 중요할 것으로 생각된다.¹⁰ 두 질환이 동시에 발생하는 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 이전의 보고에서 두 암이 병발하는 경우 이시성의 경우 위의 MALT 림프종이 선행하고 위선암종이 병발하고, 동시성의 경우 MALT 림프종이 더 넓은 병변을 차지하는 예가 보고되어 위의 MALT 림프종이 위선암종 발생에 영향을 줄 것으로 생각된다.^{5,6} MALT는 정상적인 위에는 원래 없기 때문에 위점막에서 MALT 림프종이 생기기 위해서는 후천적으로 MALT가 생길 수 있는 조건이 필요하다. *H. pylori* 감염이나 자가면역성 질환에 의한 만성적인 항원자극은 T-림프구

매개기전에 의한 MALT 형성을 유도하고 결과적으로 증식한 B-림프구들이 침윤하여 림프상피양 반응을 유발하는데, 이러한 림프조직에서 림프종이 발생한다.¹¹ 선행하는 위의 MALT 림프종은 지속적인 증식자극과 공통의 암 발생 유발인자에 의해 위 MALT 림프종 내에 존재하는 위 선상피세포가 종양 세포로 변형되어 위선암종의 발생을 높일 것으로 생각된다.⁶ 하지만 실제 임상에서는 위선암종과 위의 MALT 림프종의 동시성 발생은 매우 드문 것으로 알려져 있다.^{4,6}

본 증례는 수술을 통하여 위선암종과 MALT 림프종이 병발하였음을 확인한 드문 증례이다. 이전의 보고에서는 위선암종과 MALT 림프종이 병발하는 경우에 위선암종과 MALT 림프종은 각각 독립적으로 존재하며, 위선암종이 MALT 림프종에 비해 매우 작은 영역에 국한되어 존재하는 경우가 많다고 되어 있으나,^{6,12} 본 증례에서는 인접 부위에 두 병변이 독립적으로 존재하였으며, 위선암종이 MALT 림프종보다 크기가 크게 측정되었다. 위선암종이 더 크게 측정된 것은 위선암종도 양성 궤양과 마찬가지로 치유와 악화를 반복함으로써 크기에 변화가 있을 수 있기 때문일 것으로 생각할 수 있지만 지금까지의 보고와는 다른 형태를 보인다. 또한 이전 보고에 따르면 *H. pylori* 감염에 관련된 경우 대부분의 저위도의 MALT 림프종과 분화도가 좋은 위선암종이 병발하는 것으로 되어있으나^{3,6,12} 이번 증례와 같이 저위도 MALT 림프종과 반지세포암종이 병발한 예는 없었다. 이는 기존의 만성 위염에 의한 위선 위축이나 지속적인 항원 자극에 의해 발생하는 분화도가 좋은 위선암종과 MALT 림프종의 병인론 이외에 반지세포암종을 유발하는 *H. pylori* 감염의 또 다른 병인론이 MALT 림프종 발생과

연관되어 있을 가능성을 시사한다.

MALT 림프종에 대한 한 보고에 따르면, 상부 위장관내시경 조직검사에서 MALT 림프종을 진단 받지 못한 환자에서 수술이나 점막절제술을 통해 조직검사를 다시 시행하여 24%에서 MALT 림프종을 진단하였다. 12%는 상부위장관내시경 검사에서 위선암종으로 진단되어 수술 후 MALT 림프종임을 확진하였고, 나머지 12%는 상부 위장관 내시경 검사상 위염, 위궤양으로 진단되었으나 치료에 반응하지 않아 반복적인 상부위장관 내시경 검사와 점막절제술을 통해 MALT 림프종을 확진하였다. 고위도의 MALT 림프종의 경우에는 위선암종으로 오진되었으며, 저위도의 MALT 림프종은 위궤양이나 만성위염으로 오인된 것으로 보고되었다.¹³ 고위도의 MALT 림프종 뿐만 아니라 진행성 위암과 유사한 내시경 소견을 보인 저위도 MALT 림프종에 대한 보고도 있었다.¹⁴ 이번 증례는 위선암종과 MALT 림프종이 병발한 예이나, 위선암종과 MALT 림프종이 혼돈될 수 있음을 유념하여야 하며, 난치성 궤양이나 악성을 시사하는 소견이 상부 위장관 내시경상 있음에도 조직검사 결과가 계속 양성인 경우에는 반복적 내시경 조직검사 뿐만 아니라 점막절제술 및 수술 등의 보다 정확한 조직검사 및 면역조직화학염색 등의 특수염색이 필요할 것으로 사료된다.

이번 증례는 수술 후 병리검사에서 *H. pylori* 감염이 확인되어 수술 후 *H. pylori* 제균치료를 시행하였다. 수술 전에 두 질환이 병발되었음을 확인하였다면 위전절제술을 시행하는 것이 MALT 림프종 재발의 관점에서 더 이상적이었으리라 생각된다. 아울러 위 MALT 림프종의 치료방법의 하나로 위전절제술이 추천될 수도 있으며¹⁵ 증례 위부분절제술 후 잔유위에서 발생한 위 MALT 림프종의 예가 보고되었기 때문에¹⁶ 이 환자의 경우 앞으로 잔유위에서의 MALT 림프종 재발에 대해 지속적인 추적관찰이 더욱 중요하다.

결론으로 *H. pylori* 감염률이 높은 우리나라에서는 이번 증례와 같이 위선암종과 MALT 림프종이 병발할 수 있음을 염두에 두고 이상 병변이 발견되었을 경우 반복적이며 세밀한 상부위장관 내시경 및 조직검사를 시행하며, 치료 후에도 지속적으로 정기적인 추적관찰을 하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Leodolter A, Naumann M, Malfertheiner P. Prevention of gastric

cancer by *Helicobacter pylori* eradication. Dig Dis 2004;22:313-319.

2. Steinbach G, Ford R, Glover G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. Ann Intern Med 1999;131:88-95.

3. Copie-Bergman C, Locher C, Levy M, et al. Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma Ann Oncol 2005;16:1232-1236.

4. Kelly S, Geraghty J, Neale G. *Helicobacter pylori*, gastric carcinoma and MALT lymphoma. Lancet 1994;343.

5. Seo DB, Kwon KS, Park HS, et al. Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: a case report. Korean J Gastroenterol 2007;49:245-250.

6. Min BH, Choi KD, Im JP, et al. A case of synchronous early gastric cancer and low-grade MALT lymphoma. Korean J Gastrointest Endosc 2002;25:203-207.

7. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325:1127-1131.

8. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer 2004;109:138-143.

9. Matysiak-Budnik T, Megraud F. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Eur J Cancer 2006;42:708-716.

10. Wotherspoon AC, Isaacson PG. Synchronous adenocarcinoma and low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) of the stomach. Histopathology 1995;27:325-331.

11. Wotherspoon A, Ortiz-Hidalgo C. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338: 1175-1176.

12. Chan AO, Chu KM, Yuen ST, Leung SY, Lam SK, Wong J. Synchronous gastric adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in association with *Helicobacter pylori* infection: comparing reported cases between the East and West. Am J Gastroenterol 2001;96:1922-1924.

13. Chin YJ, Chang DK, Lee KM, et al. Clinicopathologic study of primary gastric lymphoma of B-cell phenotype with special reference to low grade B-cell lymphoma of MALT. Korean J Gastroenterol 1998;31:463-476.

14. Kim NH, Chang YW, Jang JY, et al. A case of low-grade gastric MALT lymphoma mimicking as a advanced gastric cancer. Korean J Gastrointest Endosc 2005;31:323-327.

15. Carlos M, Francesca N. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: *Helicobacter pylori* eradication and beyond. Anticancer Ther 2006;6(3):361-371.

16. Jo JY, Jung HY, Choi KD, et al. Development of early gastric cancer 38 months after the complete remission of *Helicobacter pylori* associated gastric MALT lymphoma. Korean J Gastrointest Endosc 2006;33:226-229.