폐 위림프종 2예

서울대학교 의과대학 내과학교실

모 은 경 · 조 상 현 · 한 성 구
심 영 수 · 김 건 열 · 한 용 철

병리학교실

김 용 일

= Abstract =

Two Cases of Pulmonary Pseudolymphoma

Eun Kyung Mo, Sang Heon Cho, M.D., Sung Koo Han, M.D.
Young-Soo Shim, M.D., Keun Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.

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

Yong Il Kim, M.D.

Department of Pathology

Pseudolymphoma of the lung refers to a reactive lymphoid proliferation characterized by the formation of a mass lesion. It may be difficult to distinguish from malignant lymphoma by morphology alone, but the criteria proposed by Saltzstein have been widely accepted to identify pseudolymphoma; presence of mature lymphocytes, presence of germinal centers and absence of involvement of hilar lymph nodes. Chest radiography demonstrates one or more nodular lesions, usually unilateral, but occasionally involving both lung.

We experienced two cases of pulmonary pseudolymphoma which showed uncommon radiological findings. One showed pulmonary consolidating infiltrations and the other showed direct bronchial invasion. We report them with a brief review of literature.

서론

폐의 위림프종은 드문 질환으로^{1,2)} 대개 원발성으로 발생하지만 결체조직질환이나 선택적면역글로불린 결핍증과 동반되기도 한다^{3~6)}. 1963년 Saltzstein이⁷⁾ 폐에서 발생한 림프구종양중에서 양호한 예후를 보이는 증례들을 목격하고 이들 종양이 성숙세포로 이루어져 있고 반응성 여포를 형성하며 림프절전이 가 거의 없다는 점들을 들어 이들 종양이 실제적으로는 양성 염증성 종양이

라 생각하여 위림프종이라고 명명하였다.

이 질환은 발견당시 증세가 거의 없어서 흉부방사선검사상 우연히 발견되는 것이 보통이다⁸⁾. 대부분 분리된 종괴로 나타나지만 폐엽경결의 형태로 나타나거나⁹⁾ 기관지벽 침윤을 보이는 경우가 드물게 있다¹⁰⁾. 아직 병인이나 악성림프종과의 연관성이 분명히 밝혀지지는 않았으나 세포군과 그 성상에 관한 면역학적 연구가 이루어지고 있다.

저자들은 최근 서울대학교병원 내과에서 폐의 위림프종으로서도 드문 양상인 폐엽경결로 발현한 1예와 기관

지를 직접 침습한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

증례 1.

환자 : 연○영, 여자, 41세.

주소 : 우측 흉부 불쾌감.

현병력 : 환자는 1985년 말부터 흉골 하부위와 늑골하부위에 하루 1차례 수초간 지속되는 통증을 느껴 개인의원에서 폐렴을 의심하여 항생제를 복용한 후에 통증은 감소되었으나 흉부 방사선 소견상 폐렴성 폐침윤은 지속되어 서울대학교병원 내과에 입원하여 진단적 검사를 시행하였으나 확진없이 퇴원하였다. 이후 간헐적 우측 흉부 불쾌감을 느껴오다가 1988년 6월 타병원에서 폐렴으로 치료받은 후 흉부 방사선 소견상 호전이 없어 본원으로 전원되었다. 타병원 진료당시 발열, 객담 등 급성염증을 의심할 만한 소견은 없었다.

과거력 : 간염으로 치료받은 적이 있음.

가족력 : 남편이 20년전 결핵으로 치료 받았음.

사회력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 의식은 뚜렷하였으며 전신상태는 비교적 양호하였다. 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 분당 78회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.0°C였다. 결막, 공막에 빈혈이나 황달의 소견은 없었으며 경부 림프선은

축지되지 않았다. 흉부 타진상 우중엽부위에 탁음이 증가되었으나 청진상 호흡음은 정상이었고 심장, 복부와 사지진찰시 이상소견은 없었다.

검사 소견 : 혈색소치는 13.4 gm/dl, 백혈구수는 4,800/mm³, 혈소판수는 107,000/mm³, 적혈구 침강속도는 5 mm/hr, 망상적혈구가 2.2%였다. 백혈구 감별계산에서 분절다핵구가 68%, 림프구가 19%, 단핵구가 10%, 호산구가 3%였다. 혈액화학검사 및 간기능검사는 모두 정상이었으나 B형간염항원이 양성이었다. 동맥혈가스분석 및 폐환기능검사, 객담 항산균검사, 세포진검사상 이상소견은 없었다.

흉부 방사선 검사상 우중엽과 좌측 설상엽에 다발성 경변성 침윤과 폐문주위에 침윤이 관찰되었고 흉부 전산화단층 촬영상 양측 폐실질에 위치하는 다발성 침윤을 보였으며 주로 우중엽과 좌측 설상엽에 연해서 기관지 폐색이 없이 폐 경결의 소견이 관찰되었다. 경결부위는 공기-기관지 음영을 볼 수 있었고 흉막에도 융기된 병변이 있었다(Fig. 1).

기관지 내시경검사상 기관지내병소는 관찰되지 않았으며 우중엽 내측소엽에서 기관지폐포세척술과 경기관지폐생검이 시행되었다. 기관지 흡인물에서 결핵균은 발견되지 않았고 세포진 검사도 정상이었다. 경기관지폐생검에서 얻은 조직검사상 성숙림프구 집단이 관찰되었으며 위림프종, carcinoid, 악성림프종의 가능성이 제시되었다.

Fig. 1. Chest PA and chest CT show multiple consolidating infiltrations at right middle lobe and left lingular division with air bronchogram, and right posterior pleural plaque

Fig. 2. Photomicrograph of the open lung biopsy specimen. Heavy infiltration of small lymphoid cells obliterates the underlying tissue (right margin), while alveoloseptal structures are admixed (H-E, x40).

Fig. 3. Thickened alveolo septal walls with massive infiltrations of small lymphoid cells (H-E, x100). Inset illustrates the higher power view of the infiltrates. Note small, monotonous mature lymphocytes with no stromal reaction (H-E, x200).

혈청단백전기영동에서 Albumin 59.3%, α_1 -globulin 4.8%, α_2 -globulin 16.0%, β -globulin 11.2%, γ -globulin 8.8%로 α_2 -globulin의 증가와 γ -globulin의 감소 소견을 보였고 총단백량은 정상이었다.

확진을 위하여 개흉폐생검이 이루어졌는데 우중엽의

간변이 관찰되었고 림프조직과 유사한 조직이 들어차 있었다. 늑막의 병소에서는 섬유지방조직만 관찰되었다.

경과 : 환자는 외래추시후 화학요법 여부를 결정하기로 하고 퇴원하였다.

병리 소견 : 폐실질의 대부분은 충실성으로 밀접된 작

Fig. 4. Chest PA and CT show a mass encircling the left upper lobe bronchus with segmental atelectasis.

은 세포들로 대체되어 있었으나 세포성 침윤에 의하여 두꺼워진 폐포벽과 폐포간 격벽구조가 섞여 있었다(Fig. 2). 침윤성세포들은 작고 성숙한 림프구들로 구성되어 있었고 림프여포의 형성은 없었다. 일부세포는 활성화된 림프구 모양을 보였다(Fig. 3).

증 례 2.

환 자 : 이○자, 여자, 47세.

주 소 : 노작성 호흡곤란.

현병력 : 환자는 내원 3개월전부터 NYHA class II에 해당하는 노작성 호흡곤란과 호흡시마다 쌉쌉거리는 소리가 들렸으며 그 정도가 점차 심해져서 본원에 내원하였다.

과거력 : 20대에 비후성비염으로 치료.

가족력 : 부친이 고혈압있음.

사회력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 입원당시 체온은 36.3°C, 맥박은 분당 68회, 혈압은 110/70 mmHg였고 호흡수는 분당 20회였다. 의식은 뚜렷하였으며 결막이나 공막에 빈혈 또는 황달의 소견은 없었고 경부 림프선은 촉진되지 않았다. 흉부 청진상 양쪽 폐야에서 간헐적인 흡기말 건성나음과 호기시 천명음이 들렸다. 심장, 복부, 사지 및 신경학적 검사에서 특기할 만한 이상소견은 없었다.

검사 소견 : 혈색소치는 12.0 gm/dl, 백혈구수는 4,100/mm³, 혈소판수는 304,000/mm³, 호산구수는

80/mm³이었고 출혈성 경향은 없었다. 혈액화학검사, 간기능검사, 소변검사, 심전도검사상 모두 정상이었고 매독반응이나 B형간염항원은 음성이었다. 흡입항원 피부 반응검사와 methacholine 기관지 유발시험은 모두 음성반응을 보였으며 객담항산균검사는 음성이었고 객담세포진검사상 악성세포는 발견되지 않았다. 폐환기능검사상 노력성폐활량(FVC)은 2.20 L(예측치의 85.6%) 1초시호기량(FEV₁)은 1.74 L(예측치의 84.9%), FEV₁/FVC비는 79%로서 경증의 폐쇄성 양상을 보였다.

흉부방사선검사에서는 좌상엽에 경결성 침윤이 있었고 그 내부에 공기-기관지 음영이 관찰되었다. 흉부전산화단층촬영상 좌상엽 기관지를 둘러싸는 종괴와 소폐엽의 허탈이 보였다(Fig. 4).

기관지내시경 검사에서는 좌상엽기관지의 입구가 거의 완전한 협착을 보였으나 중양성 침윤은 확실치 않았으며 좌하엽 기관지입구도 중등도로 좁아져 있었다. 조직생검상 위림프종이 의심되었다.

수술 소견 : 좌상엽폐엽 절제술을 시행하였다. 흉막강에 유착이나 삼출액은 없었으며 좌폐엽기관지 주위로 2×3 cm크기의 딱딱한 종괴가 관찰되었다.

병리 소견 : 활성화된 림프구들의 총침성 침윤과 다발성으로 림프여포가 형성된 것이 관찰되었다. 림프구들이 인접 소기관지와 폐포간 격벽에도 침윤하였으며 연골판이 림프구들에 둘러싸인 곳도 있었다.

Table 1. Previously Employed Histologic Criteria of Malignancy in Primary Pulmonary Lymphoid Lesions

	Lymphoma	Pseudolymphoma
Hilar node involvement	Present	Absent
Immature cell population	Present	Absent
Monomorphic cell population	Present	Absent
Reactive germinal centers	Absent	Present
Plaque-like pleural involvement	Present	Absent
Involvement of bronchial cartilage	Present	Absent

고 안

폐에 발생하는 질환중 작고 성숙한 림프구로 이루어진 한국성 또는 미만성의 림프구 증식성 질환은 소림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma), 림프구성 간질성폐렴(lymphocytic interstitial pneumonitis), 위림프종등 3가지군으로 나뉘어질 수 있다^{9,11~15}). 이들 중 위림프종과 림프구성 간질성 폐렴은 양성 다세포군의 염증성 증식이며^{9,13,15}) 소림프구성 림프종은 분화도가 높고 악성도가 낮은 단세포군의 종양성 증식으로 비교적 양성의 임상 경과를 갖는다^{1,15}). 림프구성 간질성폐렴은 2가지 형태의 방사선소견을 나타내는데 폐포 성분을 갖는 기저부 간질성침윤을 보이거나 별집모양의 미만성 간질성침윤을 보인다. 한편 위림프종은 결절성 림프구 과증식으로 나타나거나 폐소엽 또는 폐엽성 폐렴과 유사한 폐실질 침윤을 보이고 기관지벽을 직접 침습하는 경우도 있다^{1,9,10}). 악성림프종과 위림프종은 예후가 판이하고 치료적 적응도 다르므로 반드시 감별이 필요하나 두 질환이 조직학적으로 유사하여 감별이 어려울 뿐더러 임상적 특징에서도 서로 중복되는 경향이 있어 임상적 진단 기준이 확실하게 정립되지 못한 형편이다.

위림프종에 대한 최초의 기술은 1963년 Saltzstein⁷⁾에 의해 이루어졌는데 진단기준을 1) 성숙 림프구가 주가 되는 혼합된 세포침윤 2) 여포의 존재 3) 림프종의 증거가 없는 림프절등 3가지로 요약한 바 있고 이중 여포의 존재 유무가 가장 진단에 중요하다고 하였다. 이후에도 다른 연구자들에 의해 여러 진단기준들이 제시되었다(Table 1)¹⁰) 그러나 이들 기준들은 위림프종과 악성도

가 높은 림프종의 감별진단에는 유용하나⁸⁾ 악성도가 낮은 소림프구성 림프종과 감별진단이 불가능하고^{10,16,17)} 잘 분화되고 악성도가 낮은 비호지킨 림프종의 자연 경과도 양호한 예후를 가지므로¹⁸⁾ 임상경과로도 감별이 어려운 경우가 많아 면역학적으로 다세포군과 단세포군의 증식을 구분하여야 진단이 가능하다^{1,19~21)}. 1985년 Kennedy등²²⁾은 폐의 소림프구 증식증을 면역학적 표식자연구로 재분류한 결과 단세포군 증식으로 밝혀진 12예중 4예가 추시도중 악성 림프종으로 발현하였으나 단세포군 표식자가 나타나지 않은 16예에서는 악성 림프종으로 변형된 예가 없음을 보고하여 면역학적 진단의 중요성을 강조하였다. 면역학적 표식자 연구방법으로는 고정되지 않은 동결절편에 면역형광 물질이나 면역효소(Immunoperoxidase)가 부착된 항체를 이용하는 것이 파라핀에 고정된 절편으로 표식자 연구를 하는 것보다 위음성율이 적은 것으로 알려져 있다²¹⁾.

위림프종의 병리소견을 보면 다양한 크기의 갈색 종괴로 주위 폐실질을 압박하고 있으며 주된 결절과 떨어져서 더 작은 결절과 공존하기도 한다. 폐문림프절은 정상이거나 과증식을 보일 수 있다. 종괴의 경계부를 광학현미경하에서 관찰하면 그 경계가 불분명한데 이는 폐포중격으로 확산되는 침윤때문이다. 여포형성이 종종 관찰되지만 전 예에서 보이는 것은 아니며 종괴의 중앙부는 림프 조직의 충실성 종괴로 보이지만 결체조직염색을 하여 자세히 관찰하면 림프구의 침윤은 주로 폐 간질에 분포하며 폐포 공간을 압박하고 있고 변연부에서는 림프구성 간질성폐렴과 동일한 소견을 보인다. 흉막은 대개 침범하지 않으며 흉막 삼출을 형성하는 경우도 드물다. 기관지와 혈관을 지지하는 조밀 결체조직판은 거의 침범되지 않으나 점막침윤과 압박에 의해 소기관지와 혈관이 좁아질 수는 있다. 세포들은 주로 소비분절림프구와 형질세포로 이루어지며 대분절림프구와 비분절여포중심림프구는 여포내에 국한되어 있다^{9,13)}.

위림프종 환자는 대개 증상이 없으나 간혹 호흡곤란, 기침, 흉통, 체중감소를 호소하며 흉부 방사선검사상 하나 혹은 그 이상의 종괴로 나오는데 변연부가 확실하게 경계지어지는 것처럼 보이거나 자세히 관찰하면 간질성 침윤을 볼 수 있다. 흉곽내 림프선을 침범하거나 석회화, 공동형성은 드물다⁸⁾. Sjögren syndrome에서는 동시에 안구, 타액선에서도 위림프종이 발생되기도 하지만 흉곽외에도 발생된 경우에는 악성 림프종을 생각해 보아야

한다^{4,5)}. 폐환기능검사에서는 정상범위이거나 경한 폐쇄성 양상을 보일 수 있다⁹⁾. 최근에는 기관지폐포세척술을 이용하여 진단하려는 시도가 이루어지고 있으며²⁸⁾ 조력 T림프구가 주된 부분을 차지하고 있다는 것이 보고되었다^{12,14,23)}. 림프여포를 형성하는 것과 조력 T림프구가 증가된 소견으로 미루어 볼때, 위림프종에서 림프구과증식은 폐로의 림프구 이동의 증가와 국소적인 림프구증식에 기인한 것임을 알 수 있다^{9,24)}. 위림프종은 현재 만성적으로 염증반응을 자극함에 따라 일어나는 폐에 국한된 과증식성반응으로 믿어지고 있으나, 형성을 자극하는 것이 무엇인지는 알려져 있지 않다⁸⁾. 후천성 면역결핍증, Sjögren syndrome, 림프구성 간질성폐렴에서는 다세포종 증식증이 악성 림프종의 전 단계가 되었다는 실험적 혹은 임상적 보고가 있으나^{4,25-27)}, 위림프종이 전암병변인지에 대해서는 면역학적 진단에 기초를 둔 연구가 더 진행되어야 할 것으로 보인다.

임상경과는 보고자에 따라 다양한데 이는 면역학적 진단없이 임상, 병리학적 진단에만 의존하였기 때문인 것으로 보인다. 1983년 Koss등에 의한 보고에서는¹³⁾ 위림프종 23예중 3예에서 폐에 국한된 재발을 보였으며 이중 2예는 원래 위치에 재발한 것으로 불완전한 절제가 원인인 것으로 여겨지며 위림프종에서 종괴나 그에 연관된 원인으로 사망한 예는 없었다. 재발이 불완전한 절제에 기인한 것이라는 견해와 달리 위림프종이 진행성 또는 재발성의 면역질환이기 때문이라는 주장도 있는데 이런 주장은 뒷받침하는 것으로는, 위림프종이 전신성 홍반성 낭창이나 Sjögren syndrome과 연관되어 나타나거나 다발성으로 발생할 수 있다는 것과 자가면역 질환으로 여겨지는 림프구성 간질성 폐렴과 조직학적 유사성을 갖는다는 것을 들 수 있다^{3-5,29)}.

치료에 있어서 대부분 완전 절제가 시행되었는데 수술적 절제이후 상당수의 환자에서 좋은 결과가 보고되고 있으나 조직생검만 시행된 예에서도 수술적 절제보다 예후가 나쁘다는 보고는 없다. 화학요법이나 방사선 요법은 널리 시행되지 않아서 결론을 내릴 근거가 마련되어 있지 않은 형편이다²²⁾.

결 론

저자들은 폐의 위림프종으로서 드문 양상인 다발성 폐엽경결로 발현한 1예와 기관지를 직접 침습한 1예를 경

험하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Turner RR, Colby TV, Doggett RS: Well-differentiated lymphoma: A study of 47 patients with primary manifestation in the lung. *Cancer* 54: 2088, 1984
- 2) Filly R, Plank N, Castellino RA: Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's diseases and non-Hodgkin's lymphoma. *Radiology* 120:277, 1976
- 3) Yum MN, Ziegler JR, Walker PD, et al: Pseudolymphoma of the lung in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 66:172, 1979
- 4) Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, Harrison EG: Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 70:354, 1976
- 5) Taial N, Sokoloff, Borth WF: Extrasalivary lymphoid abnormalities on Sjögren's syndrome ("Reticulum cell sarcoma," "Pseudolymphoma," "Macroglobulinemia") *Am J Med* 43:50, 1965
- 6) Reich NE, McCormack LJ, Van Ordstrand HS: Pseudolymphoma of lung. *Chest* 65:425, 1974
- 7) Saltzstein SL: Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy and prognosis. *Cancer* 16:928, 1963
- 8) Fishman AP: Pulmonary diseases and disorder 2nd ed, p2045-2049 New york Mcgrowhill book company, 1988
- 9) Kradin. RL, Mark EJ: Benign lymphoid disorders of the lung with a theory regarding their development. *Hum Pathol* 14:857, 1983
- 10) Greengerg SD, Heisler JG, Gyorkey F, et al: Pulmonary lymphoma vs pseudolymphoma: a perplexing problem. *South Med J* 65:775, 1972
- 11) Carrington CB, Liebow AA. Lymphocytic interstitial pneumonia. (Abstr) *Am S Pathol* 48:36a, 1966
- 12) Strimlan CV, Rosenow EC, Weiland LH, Brown LR: Lymphocytic interstitial pneumonitis: Review of 13 cases. *Ann Intern Med* 88:616, 1978
- 13) Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW, Wehunt WD, Lazarus AA: Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of the lung: A study of 161 patients. *Hum Pathol* 14:1024, 1983
- 14) Feoli F, Carbone A, Dina MA, Lauriola L, Musiani P, Piautelli M: Pseudolymphoma of the lung:

- Lymphoid subsets in the lung mass and peripheral blood. *Cancer* 48:2218, 1981
- 15) Julsrud PR, Brown LR, Li CY, Rosenow EC, Crowe JK: Pulmonary processes of mature appearing lymphocytes: Pseudolymphoma, well differentiated lymphocytic lymphoma, and lymphocytic interstitial pneumonitis. *Rad* 127:289, 1978
 - 16) Carter D, Eggleston JC: Tumors of the lower respiratory tract. Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 17. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1980
 - 17) McNamara JJ, Kingsley WB, Paulson DL, Dandade PB, Race DJ, Urschel HC: Primary lymphosarcoma of the lung. *Ann Surg* 69(1):133
 - 18) Portlock CS, Rosenberg SA: No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med* 90:10, 1979
 - 19) Levy R, Warnke R, Dorfman RF, Haimovich J: The monoclonality of human B-cell lymphoma. *J Exp Med* 145:1014, 1977
 - 20) Knowles DM, Halper JP: Human T-cell malignancies: Correlative clinical, histopathologic, immunologic and cytochemical analysis of 23 cases. *Am J Pathol* 106:187, 1982
 - 21) Gephardt GN, Tubbs RR, Lin AC, Petras RE, Ahmad M, Golish JA, Tomashefski JF: Pulmonary lymphoid neoplasms: Role of immunohistology in the study of cellular immunotypes and in differential diagnosis. *Chest* 89:4, 1986
 - 22) Kennedy JL, Nethwain PN, Burks JS, Hill LR, Rappaport H: Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions: A clinicopathologic and immunologic study of 64 patients. *Cancer* 56: 539, 1985
 - 23) Case records of the Massachusetts general hospital (case 13-1980) *N Eng J Med* 302:705, 1980
 - 24) Benacerraf B, Unanue ER: Textbook of Immunology, Baltimore, Williams and Wilkins Co. 1979
 - 25) Joshi VV, Kauffman S, Oleske JM, Fikrig S, Denny T, Gadol C, Lee E: Polyclonal polymorphic B-cell lymphoproliferative disorder with prominent pulmonary involvement in children with acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 59:1455, 1987
 - 26) Malignant lymphomas in homosexuals (Editorial). *Lancet* 1:193, 1986
 - 27) Banerjee D, Ahmad D: Malignant lymphoma complicating lymphocytic interstitial pneumonia: A monoclonal B-cell neoplasm arising in a polyclonal lymphoproliferative disorder. *Hum Pathol* 13:780, 1982
 - 28) Oka M, Kawano K, Kanda T, Hara K: Bronchoalveolar lavage in primary pulmonary lymphoma with monoclonal gammopathy. *Am Rev Respir Dis* 137:957, 1988
 - 29) Liebow AA, Carington CB: Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin North Am* 57:809, 1973