

후천성 면역부전증에 병발한 원발성 중추신경계 림프종 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

이은봉 · 유경훈 · 오명돈 · 김남중 · 유창달
백한주 · 신형식 · 허대석 · 지제근* · 최강원

= Abstract =

A Case of Primary Central Nervous System Lymphoma with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Eun Bong Lee, M.D., Kyong Hoon You, M.D., Myoung Don Oh, M.D.
Nam Joong Kim, M.D., Chang Dal You, M.D., Han Ju Baek, M.D.
Hyoung Shik Shin, M.D., Dae Seog Heo, M.D., Je Geun Chi, M.D.*
and Kang Won Choe, M.D.

Department of Internal Medicine and Pathology, Seoul National University Hospital,
College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea*

A 43-year old man with acquired immunodeficiency syndrome was admitted to this hospital because of cognition defect. The patient with a history of homosexual behaviour developed acquired immunodeficiency syndrome seven months before this admission, when he was positive for HIV test, had cryptosporidiosis and suspicious pulmonary tuberculosis. One week before admission, fever, cognition defect, including inappropriate response and memory disturbance, and ptosis of the left eye developed. Brain MRI showed an ill-defined, rim enhancing lesion in the left mid brain and both thalamus. Stereotaxic brain biopsy showed malignant lymphoma with monoclonal T cell phenotype on nested PCR and immunohistochemistry. Brain radiotherapy of 6120 rad was delivered, which resulted in stable disease. We report the first case with acquired immunodeficiency syndrome and primary central nervous system lymphoma in Korea.

Key Words : Acquired immunodeficiency syndrome, Central nervous system lymphoma

서 론

인간면역부전바이러스에 의한 후천성면역부전증은 1981년 처음 보고된 이래 전세계적으로 꾸준한 증가를 보이고 있고, 국내에서는 1985년에 처음 보고된 이래 1995년 12월 말까지 521명의 감염자가 있고 이중 41명이 후천성면역부전증의 진단을 받았고 37명이 사망한 것으로 알려져 있다¹⁾. 후천성면역부전증 환자들에

서는 면역 저하로 인하여 각종의 기회감염이 증가한다. 국내에서도 결핵, 칸디다증, 주폐포자충증, 대상포진, 크립토콕코스 수막염, 거대세포바이러스 망막염 등이 보고되었다^{2,3)}. 이들 환자에서는 카포시 육종과 림프종과 같은 암종의 발생도 증가하는 것이 잘 알려져 있다. 원발성 중추신경계 림프종은 진행된 환자에서 나타나는 것으로 알려져 있고 후천성면역부전증을 진단할 수 있는 진단기준의 하나이나 아직 국내에서는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 문헌고찰과 함께 본

증례를 보고한다.

증례

43세의 남자 후천성면역부전증 환자가 인지장애를 주소로 내원하였다. 환자는 동성애의 경험이 있었으며 내원 2년전부터 간헐적인 설사와 17kg의 체중감소가 있었고 내원 7개월전 본원에 입원하여서 혈청 검사상 인간면역부전바이러스(HIV) 항체 양성판정을 받았고 대변검사상 *Cryptosporidium*이 발견되었고 폐결핵이 의심되었다. 당시 CD4 림프구수는 $30/\text{mm}^3$ 이었고 zidovudine 100 mg을 하루 5회, 경험적 항결핵요법으로 isoniazid 0.4 g/day, rifampin 0.45 g/day, ethambutol 0.8 g/day, pyrazinamide 1.5 g/day와 주폐포자충(*Pneumocystis carinii*)에 대한 예방요법으로 trimethoprim/sulfamethoxazole 400mg/80mg/day를 복용하기 시작하였고 증상의 개선을 보인 상태에서 퇴원하였다. 내원 2개월전 우측하지에 대상포진이 발생하였으나 별다른 합병증없이 치료를 받았고 CD4 림프구수는 $60/\text{mm}^3$ 이었다. 내원 7일전부터 경도의 발열과 마른기침이, 5일전부터는 39°C 를 넘는 고열이 나기 시작하였고 이후부터 약을 먹는 순서를 기억 못하거나, 부적절한 대답을 보이는 장애를 보이며 기면상태가 되었고 내원 4일전에는 왼쪽 안검하수가 나타나서 본원에 입원하였다. 내원시 두통이나 발작은 없었다.

신체검진상 수축기혈압 128mmHg 이완기혈압 75 mmHg 맥박수는 분당 83회, 호흡수는 분당 24회, 체온은 38.6°C 이었다. 환자는 나른하여서 대화가 불가능한 상태이었고 환자 자신도 모르게 방뇨를 한 상태이었다. 검안경상 이상 소견은 발견되지 않았고 구강내에 캔디다증의 증거는 보이지 않았다. 림프절이 커진 소견은 없었고 간이나 비장은 만져지지 않았다. 흉부검진상 수포음이나 심장잡음은 들리지 않았다. 신경학적 검사상 환자는 기면 상태이었고 장소 및 사람에 대한 지남력은 일부 보존되어 있었으나 시간에 대한 지남력은 소실되어 있었다. 왼쪽 안검하수가 있었고 왼쪽 동공이 축소되어 있었다. 운동검사 지각검사 및 반사검사는 대칭적이었고 경부강직이나 바빈스키 징후는 없었다.

내원 당일 시행한 일반혈액검사는 백혈구 $3700/\text{mm}^3$ 다힘구 61%, 림프구 12% 단구 20%이었고, 혜

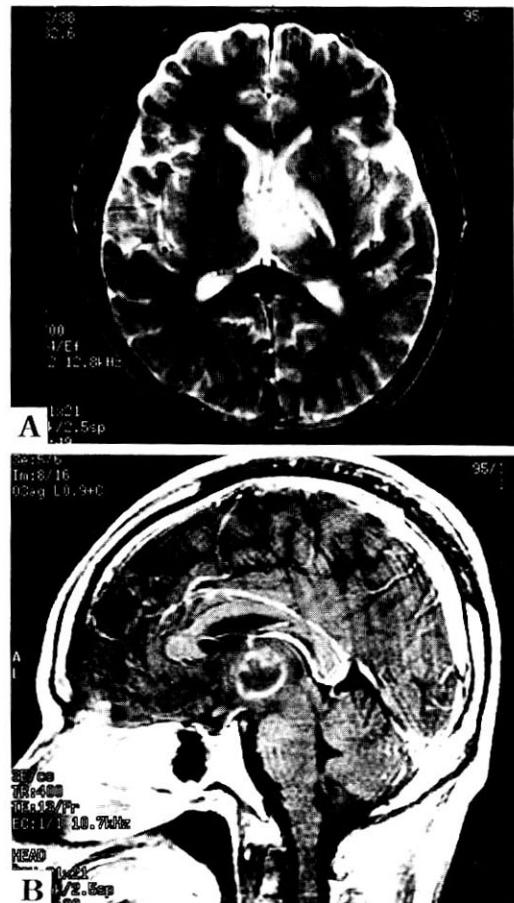


Fig. 1. Brain MRI. T2 weighted image (A) and gadolinium-enhanced image (B) show rim enhancing mass in the left mid brain and both thalamus.

모글로빈 10.2g/dl, 혈소판 $186,000/\text{mm}^3$ 이었다. 전해질 검사상 Na 119 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 95 mEq/l 이었다. 톡소플라스마에 대한 혈구응집시험상 음성이었고, 거대세포바이러스, 단순포진 바이러스, Epstein-Barr virus에 대한 Ig M-ELISA도 음성이었다. 뇌의 자기공명영상에서는 좌측 중뇌와 좌우측 시상의 일부에 걸쳐서 경계가 불분명한 크기 1.8 cm의 종괴가 T2 weighted image에서는 고신호를 T1 weighted image에서는 저신호를 보였고 조영제증강시 경계면의 증가를 보였다(Fig. 1). 내원 2일째 Na은 122 mEq/l로 개선되었고 기면 상태에서 회복되었다. 내원 6일째 뇌정위 생검을 실시하였다. 생검조직에서 시행한 결핵균, 진균, 일반미생물 도말배양검사는 모두 음성이었고, 톡소플라스마를 검출하기 위하여 뇌

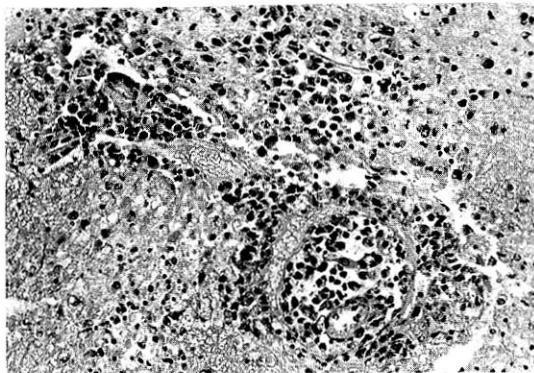


Fig. 2. Photomicrograph of brain biopsy shows multiple foci of atypical lymphoid cell collections. The cellular aggregations are around the blood vessels. Remaining brain parenchyma is also infiltrated with atypical lymphoid cells.

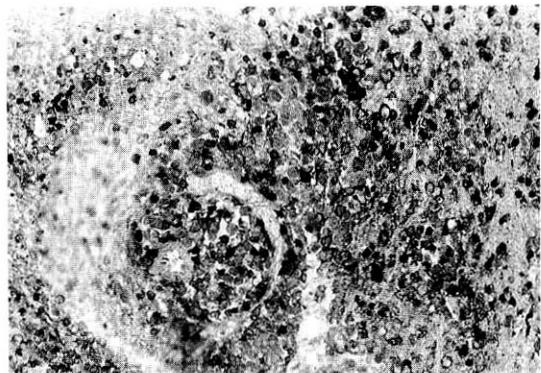


Fig. 4. Immunostain for T-lymphocytes in the same area seen in Fig. 2 shows diffuse positivity in most atypical lymphoid cells. Immunostain for B lymphocytes was negative in these cells. UCHL x200

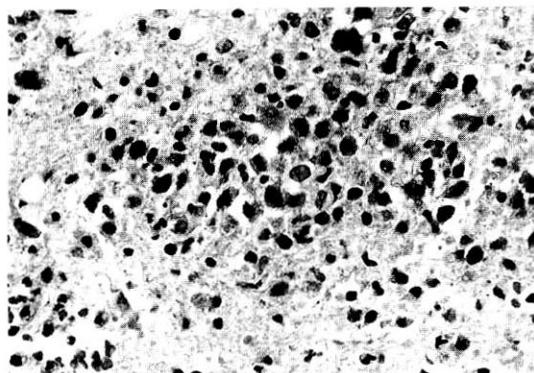


Fig. 3. Higher magnification of malignant lymphoma of brain. The neoplastic cells consist of polymorphous lymphoid cells with nuclear hyperchromasia, occasional nuclear lobulation and rare mitotic figure. H&E x400

생검조직의 일부를 백서의 복강내에 주입하고 6주후 백서의 뇌조직 생검을 실시했으나 음성이었다. 병리조직학적으로는 생검된 뇌조직의 일부에서 분명한 비형성을 보이는 림프계열의 종양세포가 작은 무리를 지어 침윤하고 있었는데 특히 작은 혈관주위로 현저하였다. 종양세포는 그 크기가 중간에서 큰 것으로 다양하였고 핵도 둥글면서 핵막의 함몰이나 소엽상을 나타내었다. 핵소체를 가지고 있는 세포도 있었고 간혹 유사분열상이 관찰되었다(Fig. 2, 3). 면역조직화학검사결과 무리져 있는 종양세포는 거의 모두 T 세포 표지자인 UCHL1에는 양성, B 세포 표지자인 L26에는 음성이었으며, 간혹 주위의 정상 뇌조직내에서 B세포 표지

양성인 소림프구가 존재하였다(Fig. 4). 중합연쇄반응 결과 T cell receptor gene rearrangement에는 양성, immunoglobulin heavy chain gene rearrangement 검사는 음성, EB virus 검사는 음성을 보였다.

내원 9일째부터 텍사메타손 4 mg을 6시간 간격으로 투여하기 시작하였고, 10일째부터 32회에 걸쳐서 전뇌에 총 4140 cGy, 15회에 걸쳐서 원발성 암종에 1980 cGy의 방사선치료를 시행하였다. 환자는 스테로이드와 방사선치료후 발열이 소실되었고 좌측 안검하수의 경미한 호전이 있었다. 방사선치료 3개월후에 활영한 뇌자기공명영상 검사 결과, 종괴는 크기 1.7 cm 으로 경미하게 줄어들었다.

고 안

후천성면역부전증 환자에서 림프종은 5-10%에서 나타나는 것으로 알려져 있으며⁴⁾ 진행된 인간면역부전바이러스 감염자에서 발병률은 매년 1.6% 씩 증가하며⁵⁾ 주로 동성애의 경험이 있는 환자에서 잘 나타나는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 림프종은 전신성 림프종과 중추신경계 림프종으로 나누어지며 이들 간에는 발생 위치 뿐만 아니라 발병 당시의 면역 상태도 차이를 보여서 전신성의 경우는 진단당시 37%의 환자만이 후천성면역부전증의 진단을 받은 상태이고 말초혈액의 CD4+ 림프구수의 중앙값은 $189/\text{mm}^3$ ($6\text{-}987/\text{mm}^3$)인 반면에, 중추신경계 림프종의 경우는 73%의 환자가

이미 후천성면역부전증을 진단 받은 상태이고 말초혈액의 CD4+ 림프구수의 중앙값은 $30/\text{mm}^3$ (0-279/ mm^3)이다⁷⁾. 본 증례에서도 진단 당시에 이미 후천성면역부전증이 진단된 상태이었으며 CD4+ 림프구의 수는 $60/\text{mm}^3$ 이었다.

후천성면역부전증 환자에서 나타나는 림프종의 조직병리학적 소견은 Working Formulation 분류상 small noncleaved cell형이 41%, large cell, immunoblastic형이 28%로 고도의 림프종이 전체의 69%를 차지하고, diffuse large cell이 주종을 이루고 있는 중등도의 림프종이 나머지 31%를 차지한다⁸⁾. 구성세포에 있어서는, T 세포에 의한 것이 5%이하이고 거의 대부분은 B 세포에 의한 림프종으로 알려져 있다. 특히 원발성 중추신경계 림프종의 경우는 B 세포에 의한 림프종만이 알려져 있다⁹⁾. 본 환자에서는 기존의 보고들과는 달리 면역조직화학검사결과 및 T cell receptor gene rearrangement 검사상 단일클론성 T 세포 림프종이었다. Glochini등은 후천성면역부전증 환자에서 발생하는 B 세포 림프종의 27%에서는 T 세포표지자인 CD45RO/UCHL1이 양성으로 나올 수 있다고 보고하였지만¹⁰⁾, 본 환자에서는 T cell gene rearrangement 양성, L26 음성, immunoglobulin heavy chain gene rearrangement 음성을 보였으므로 T 세포 림프종의 가능성을 더 시사한다.

EB 바이러스와의 연관성은 보고마다 큰 차이를 보이고 있어서 최소 4%에서 100%까지 보고되어 있다¹¹⁻¹³⁾. Gunthel 등의 보고를 제외하고는¹⁴⁾ 원발성 중추신경계 림프종의 경우는 거의 대부분에서 EB 바이러스가 양성인 것으로 알려져 있다¹⁵⁻¹⁷⁾. EB 바이러스는 림프종의 발병에 직접적인 작용을 할 수도 있으나 면역부전에 의한 기회감염일 수도 있다. 본 환자에서는 기존의 보고들과는 달리 EB virus에 대한 중합연쇄반응검사상 음성을 보였다.

Herndier등은 후천성면역부전증 환자의 폐에서 발생한 T세포 림프종을 보고하면서¹⁸⁾ 그 기전은 인간면역부전바이러스 자체가 인간유전자에 삽입되는 것이라고 제안하였다. 보고된 증례에서는 EB 바이러스 음성이었고, 암종의 유전자에서 인간면역부전 바이러스의 유전자가 검출되었으며 p24항원이 면역조직화학검사로 증명되었다. 본 증례도, 검체의 부족으로 증명은 할 수 없었으나, EB virus 음성 T세포 림프종이었으므로 Herndier가 제시한 기전에 의해서 림프종이 발

병되었을 가능성도 있다고 추정된다.

전신성 림프종인 경우는 발열, 체중감소, 발한과 같은 B증상의 호소가 가장 흔하며, 80-90%의 환자에서는 발병 초기부터 림프절이외의 장기를 침범하여서 30%가 중추신경계, 20%가 소화관, 25%가 골수, 12%가 간을 침범하는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 원발성 중추신경계 림프종에서는 국소 증상이 아닌 혼란, 기면, 기억력 소실이 가장 흔히 나타나고, 다른 증상들로는, 뇌신경마비, 발작, 반신마비, 두통, 이상행동등이 있다^{6, 9)}. 본 환자에서의 내원당시 의식 혼탁은 내원 다음날 수액치료후 개선된 것으로 보아 저나트륨혈증에 의해서 유발되었을 가능성이 높으며, 좌측 안검하수와 기억력소실, 지남력 장애, 이상행동등은 중추신경계 림프종에 의한 증상으로 추정된다. 다만 본 환자에서 보인 좌측 안검하수는 수막성 전이때도 흔히 보는 증상으로서 뇌척수액 검사가 시행되었어야 하나 본 환자에서는 시행되지 않았다.

후천성면역부전증환자에서 두개내 종괴를 일으키는 원인으로서는 구미의 경우 톡소플라스마가 가장 흔해서 50-60%를 차지하며 중추신경계 림프종, 진행성 다초점성 백질뇌병증이 그 다음 원인을 차지하고 헤르페스, 결핵균, 진균 크립토콕코스, 노카르디아등이 나머지 원인을 차지한다. 하지만 현재까지 우리나라에서는 HIV/AIDS환자에서 톡소플라스마로 인한 뇌병증이 확인된례는 없다. 전산화 단층촬영상 톡소플라스마의 경우 다수의 조영증강 종괴가 대뇌기저핵등을 침범하는 것이 특징적이며, 림프종의 경우는 조영증강이 되지 않거나 불규칙하게 조영증강이 되는 단일 종괴가 나타나는 것이 특징적이나 다수의 종괴로도 나타날 수 있다. Ciricillo와 Rosenblum에 의하면, 림프종의 경우도, 자기공명영상에서는 단일결절이 50% 다발성결절이 50%이다¹⁹⁾. 본 환자에서는 단일종괴이었고, 대뇌기저핵을 침범하지 않았으며 톡소플라스마 항체가 음성이었던 점등은 톡소플라스마이외의 다른 가능성을 시사하였고 흉부방사선사진상의 결핵성 병변도 원인이 될 수 있어서 톡소플라스마에 대한 경험적 치료를 먼저 실시하지 않고 뇌정위 생검을 실시하였으며 뇌생검 조직검사 결과 중추신경계 림프종으로 확인할 수 있었다. 뇌생검조직으로 톡소플라즈마에 대한 면역형광염색이나 peroxidase-antiperoxidase 염색은 실시하지 않았으나 혈청검사상 음성이었고 백서의 복강내 배양이 음성이었으므로 톡소플라즈마의 가능성은 거의 없

다고 사료되었다.

후천성면역부전증에 병발한 전신성 림프종의 치료 시는 저용량의 복합화학요법이 사용되며⁶⁾, 원발성 중추신경계의 림프종인 경우는 전뇌에 대한 방사선치료를 한다. Baumgartner등의 보고에 의하면 29명의 환자에게 4000 cGy의 방사선치료를 시행하였을 때 임상적으로는 22명(76%)에서 반응이 있었고 4명(14%)에서는 진행이 멈추었고, 방사선학적 추시가 가능했던 23명 중 16명(69%)에서 완전 또는 부분관해가 있었고 5명(22%)에서는 불변이었다²⁰⁾. 본 환자에서는 6120 cGy의 방사선 치료를 시행한 결과 임상적으로는 반응이 있었으나 방사선학적으로는 불변이었다.

후천성면역부전증에 병발한 림프종의 불량 예후 인자로서는 70%이하의 Karnofsky 일상생활수행능력, 림프종의 진단이전에 이미 후천성면역부전증의 진단을 받은 경우, 골수 침범이 있는 경우이다. 중간생존기간은 전신성 림프종인 경우 6개월, 중추신경계 림프종인 경우는 2.5개월로 보고되어 있다⁷⁾. 본 환자의 경우는 불량한 예후인자에도 불구하고, 6개월이상 생존해 있는 상태이며, 그 원인에 대한 추시가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 인간면역부전바이러스 검사 양성, cryptosporidiosis로 후천성면역부전증을 진단받은 환자에서 나타난 원발성 중추신경계 림프종을 경험하였기에 이를 보고한다.

REFERENCES

- 1) 국립보건원: 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염 국내 통계. 감염병 발생정보 7(1):10, 1996
- 2) 최강원, 오명돈, 김성민, 김남중: 인간 면역부전바이러스(Human Immunodeficiency Virus)에 감염된 우리나라 환자 35명의 기회감염증. 대한내과학회지 48:599-610, 1995
- 3) 황병욱, 김무영, 김상현, 김영수, 김성일, 윤영건, 꽈임수, 나하연, 조군제: 후천성면역결핍증환자에서 기회 감염으로 발생한 크립토콕코스 뇌막염 1예. 대한내과학회지 43:706-709, 1992
- 4) Centers for Disease Control: Diffuse, undifferentiated non-Hodgkin's lymphoma in homosexual males-United States. MMWR 31:277, 1982
- 5) Centers for Disease Control: Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. Ann Intern Med 103:402-403, 1985
- 6) Levine AM: AIDS-associated malignant lymphoma. Med Clin North Am 76:253-268, 1992
- 7) Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, Rarick MU, Loureiro C, Bernstein-Singer M, Willson E, Brynes R, Parker J, Rasheed S, Gill PS: HIV-related lymphoma: prognostic factors predictive for survival. Cancer 68:2466-2472, 1991
- 8) Knowles DM, Chamulak GA, Subar M: Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome(AIDS). Ann Intern Med 108:744-753, 1988
- 9) Herndier BG, Kaplan LD, McGrath MS: Pathogenesis of AIDS lymphomas. AIDS 8:1025-1049, 1994
- 10) Glocchini A, Paoli P, Gaidano G, Franceschi S, Carbone A: High frequency of CD45RO expression in AIDS-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas. Am J Clin Pathol 104:680-688, 1995
- 11) Samoszuk M, Nguyen V, Shadan F, Ramzi E: Incidence of Epstein-Barr virus in AIDS-related lymphoma specimens. J Acquir Immune Defic Syndr 6:913-918, 1993
- 12) Delecluse HJ, Raphael M, Magaud JP, the French Study Group of Pathology for Human immunodeficiency Virus-Associated Tumors, Abd Al-samad I, Bornkamm GW, Lenoir GM: Variable morphology of human immunodeficiency virus-associated lymphomas with c-myc rearrangements. Blood 82:552-563, 1993
- 13) Shibata D, Weiss LM, Hernandez AM, Nathwani BN, Bernstein L, Levine AM: Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. Blood 81:2102-2109, 1993
- 14) Gunthel C, Ng V, Herndier B, McGrath MS, Shiramizu B: Epstein-Barr virus subtypes in AIDS-associated central nervous system lymphomas[letter]. Blood 83:618, 1994
- 15) Shiramizu B, Herndier B, Meeker T, Kaplan LD, McGrath M: Molecular and immunophenotypic characterization of AIDS-associated EBV-negative polyclonal lymphoma. J Clin Oncol 10:383-389, 1992
- 16) Meeker TC, Shiramizu B, Kaplan L, Herndier B, Sanchez H, Grimaldi C, Baumgartner J, Rachlin J, Feigal E, Rosenblum M, McGrath MS: Evidence for molecular subtypes of HIV-associated lymphoma: division into peripheral, monoclonal, polyclonal and central nervous system lymphoma. AIDS 5:669-674, 1991

- 17) MacMahon E, Glass JD, Hayward SD, Mann RB, Becker PS, Charache P, McArthur JC, Ambinder RF: *Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma*. *Lancet* 338:969-973, 1991
- 18) Herndier BG, Shiramizu BT, Jewett NE, Aldape KD, Reyes GR, McGrath MS: *Acquired immunodeficiency syndrome-associated T-cell lymphoma: evidence for human immunodeficiency virus type 1-associated T-cell transformation*. *Blood* 79:1758-1774, 1992
- 19) Cricillo SF, Rosenblum M: *Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients*. *J Neurosurg* 73:720-724, 1990
- 20) Baumgartner J, Rachlin JR, Beckstead JH, Meeker TC, Levy RM, Wara WM, Rosenblum ML: *Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome*. *J Neurosurg* 73:206-211, 1990