

궤양성 대장염에서 발생한 비호지킨 림프종 1예

울산대학교 의과대학 외과학교실, ¹내과학교실 및 서울아산병원 대장항문클리닉

한경록 · 유창식 · 양석균¹ · 정영학 · 박인자 · 이강홍 · 김희철 · 김진천

A Case of Non-Hodgkin's Lymphoma in Ulcerative Colitis

Kyong Rok Han, M.D., Chang Sik Yu, M.D., Suk Kyun Yang, M.D.¹, Young Hak Jeong, M.D., In Ja Park, M.D., Kang Hong Lee, M.D., Hee Cheol Kim, M.D., Jin Cheon Kim, M.D.

Colorectal Clinic, Departments of Surgery and ¹Internal Medicine, University of Ulsan, College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Malignant intestinal lymphoma complicating ulcerative colitis has been reported. Although the association of colorectal cancer with ulcerative colitis is well described, the association of intestinal lymphoma, ulcerative colitis and prior immunosuppression remains unclear. However, it is important to be aware of the possible risk of lymphoma and carcinoma when patients shows unexpected signs of deterioration or when the clinical course of ulcerative colitis is atypical. Substantial biopsies with colonoscopy are required to make an unequivocal diagnosis in such patients. We report the case of non-Hodgkin's lymphoma in ulcerative colitis with review of the literature. *J Korean Soc Coloproctol* 2005;21:52-56

Key Words: Non-Hodgkin's lymphoma, Ulcerative colitis, Immunosuppression
비호지킨 림프종, 궤양성 대장염, 면역억제

서론

1928년 Bargen¹에 의해 궤양성 대장염 환자에서 발생한 악성 림프종이 처음으로 기술된 이후, 악성 림프종의 발생빈도 증가에 대한 많은 논란이 있어왔다. 궤양성 대장염과 대장암 사이에 인과관계는 비교적 정립

이 잘 되어 있지만, 궤양성 대장염에서 발생하는 악성 림프종과의 관련은 아직 불명확하다.

최근에는 6-Mercaptopurine, Azathioprine과 같은 면역억제제를 치료제로 사용하면서, 궤양성 대장염 환자에서 악성 림프종의 발생 가능성에 대한 관심이 증가하게 되었다. 그동안 림프종 발생의 원인으로 면역억제에 대한 여러 연구들이 보고되었지만, 림프종의 발생 빈도와 궤양성 대장염 사이의 상관관계에 대해서는 아직 정설이 없는 실정이다. 저자들은 궤양성 대장염 환자에서 발생한 비호지킨 림프종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

51세 여자 환자가 한 달 전부터 심해진 복부 동통 및 배변습관의 변화를 주소로 내원하였다. 환자는 8년 전 복부 동통, 혈변을 주소로 중소병원에서 궤양성 대장염으로 진단받고 치료 중이었으며, 복부 동통은 호전, 악화가 반복되는 양상을 보여 왔었다. 내원 당시 배변 횟수는 오히려 감소되었으며 혈변도 보이지 않았고, 2~3일에 한 번씩 어렵게 배변하여 궤양성 대장염의 일반적인 증상과 상이하였다.

중소병원 진료기록에 의하면 환자는 8년 전 궤양성 대장염으로 진단받은 이후 Sulfasalazine과 Prednisolone으로 치료하던 중 호전되어 관해상태로 Sulfasalazine으로 유지하다가, 3년 전부터 재발 후 증상이 악화되어 6-Mercaptopurine 30 mg, Sulfasalazine 3 g으로 2년 동안 별다른 증상 없이 잘 지내왔다. 이후 6-Mercaptopurine의 장기사용으로 인한 면역억제가 의심되어 사용중단

접수: 2004년 9월 1일, 승인: 2005년 2월 2일
책임저자: 유창식, 138-736, 서울시 송파구 풍납동 388-1
서울아산병원 외과
Tel: 02-3010-3494, Fax: 02-474-9027
E-mail: csyu@amc.seoul.kr

Received September 1, 2004, Accepted February 2, 2005
Correspondence to: Chang Sik Yu, Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, 388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3494, Fax: +82-2-474-9027
E-mail: csyu@amc.seoul.kr

후 추적관찰 중, 증상악화로 Prednisolone을 다시 사용하였으나 증상이 호전되지 않고 지속되어 여러 차례 수술을 권유받았다. 내원 당시 Prednisolone 30 mg, Sulfasalazine 4 g, 6-Mercaptopurine 30 mg을 복용 중이었다. 궤양성 대장염 진단 이후 중소병원에서 시행한 대장내시경 추적검사 상 전결장염 소견을 보였고, 조직 검사상 림프구 증식(lymphoid follicle hyperplasia)을 나타내었다.

본원 내원 후 이학적 소견에서 생체활력징후는 정상이었다. 만성 병색이었으나, 복부 압통은 없었으며 직장수지검사 상 특이소견은 보이지 않았다. 말초혈액

검사서 혈색소 7.9 g/dL (MCV 101.7 fL, MCH 32.9 pg, MCHC 32.4 g/dL), 헤마토크리트 24.4%, 백혈구 2,660/mm³ (호중구 75.4%, 림프구 17.4%, 단핵구 6.4%, 호산구 0.4%), 혈소판 161,000/mm³이었다. 적혈구침강 속도 24 mm/hr, C 반응성 단백질은 6.25 mg/dL이었다.

대장내시경 소견에서는 상행결장에서 에스상 결장에 걸쳐 궤양 반흔과 가성용종이 관찰되었으나 활동성 염증소견은 보이지 않았으며, 직장에 염증성 용종이 다수 관찰되었고, 항문연 상방 3 cm에서 15 cm까지 심한 궤양과 괴사, 발적, 점막의 취약성과 더불어 황백색과 검은색의 삼출물로 덮여 있었다(Fig. 1A). 또한

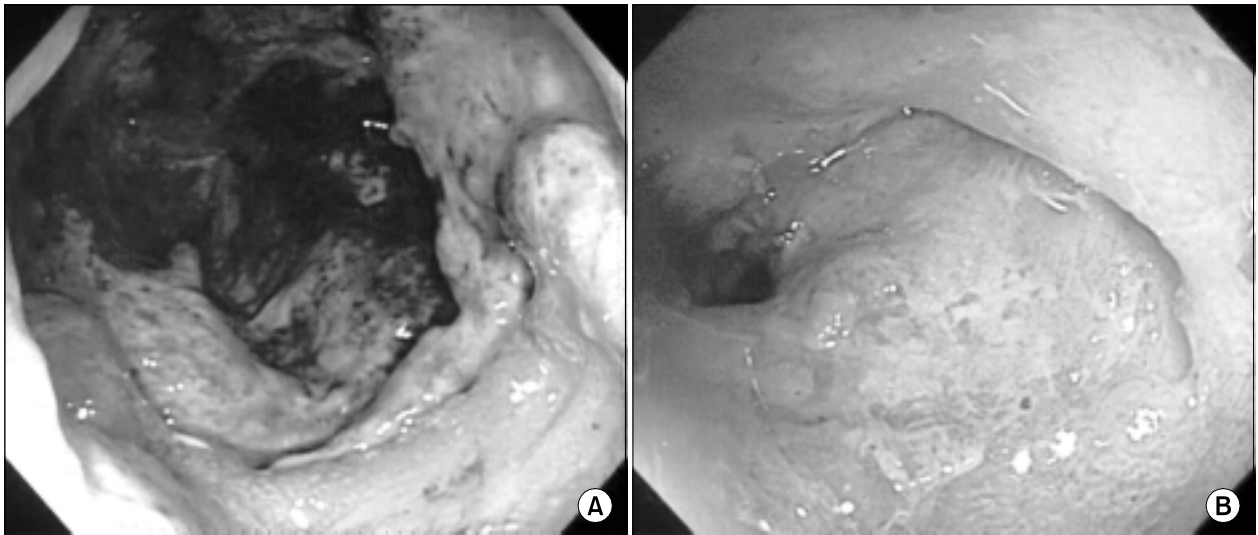


Fig. 1. (A) At AV 3~15 cm, colonoscopy shows severe ulcerative lesion, flare and coated with exudates. (B) Follow up colonoscopy reveals severe rectal stricture at 5 cm above the dentate line.

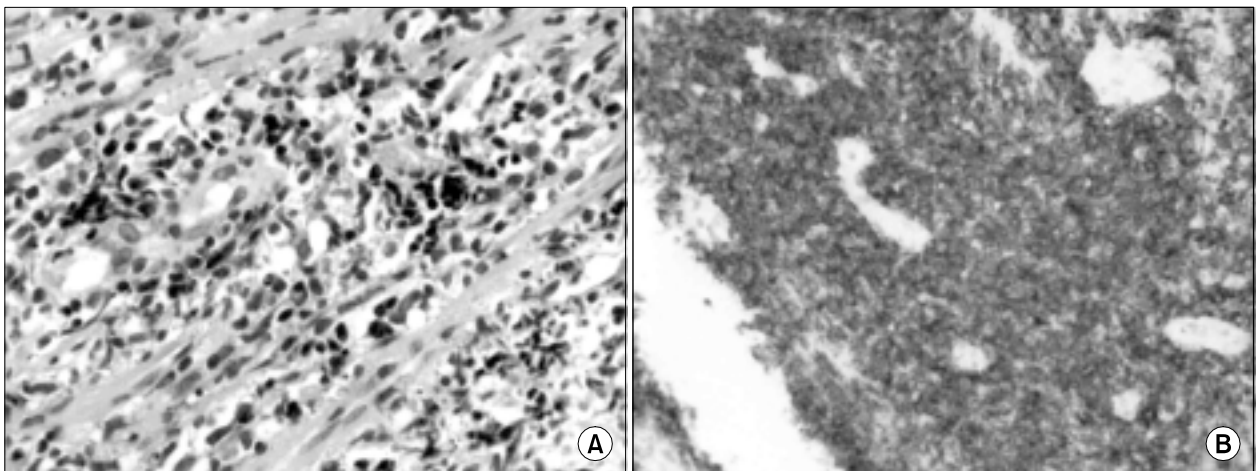


Fig. 2. (A) Atypical lymphoid cells (H & E stain, ×400). (B) CD 20 is positive in atypical lymphocytes and negative CD 56 (Immunohistochemical stain, ×400).

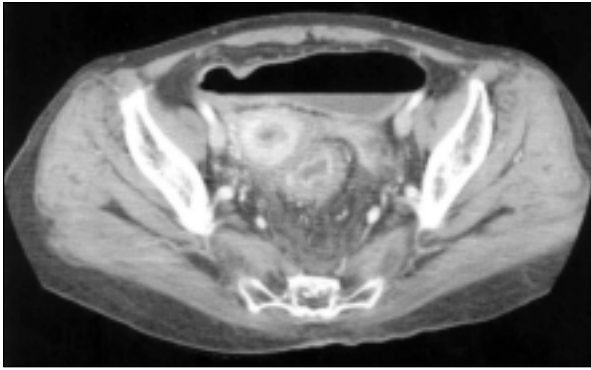


Fig. 3. Abdomino-pelvic CT shows wall thickening and enhancement with pericolic infiltration on rectum and sigmoid colon. It seems like post-radiation change. There was no lymphadenopathy on entire abdominal cavity.

대장내시경을 통한 조직검사 상 상부 직장, 에스상 결장에서는 대장염 소견만 보였으나, 항문연 상방 3 cm에서 시행한 조직검사 상 면역조직화학적 염색에서 CD 3 (+), CD 20 (+), CD 56 (-)인 diffuse, large B-cell type의 비호지킨 림프종으로 진단되었다(Fig. 2A, B). 복부 및 골반부 전산화 단층 촬영에서 직장과 에스상 결장의 벽이 두꺼워져 있었으며 주변으로 지방층 침윤 소견이 있었으나, 비장종대나 간내에 종괴는 없었다(Fig. 3). 골수 검사 소견에서는 특이 소견은 보이지 않았었다.

국소적으로 위치한 비호지킨 림프종에 대해 표준적 치료인 CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone) 항암화학요법을 3회 시행하였고, 방사선 치료를 골반부에 5주간 45 Gy 시행하였다. 혈변 및 배변습관의 변화는 호전되었으나, 방사선 치료를 시행한 후 배변곤란, 이급후증(tenesmus) 소견을 보여, 시행한 대장내시경 소견 상 항문연 상방 5 cm에서 협착소견 (Fig. 1B)을 보여 여러 차례 수술을 권유하였으나 거부하고 퇴원하였다. 이때 시행한 조직검사는 경도의 만성 활동성 대장염과 잔존 비호지킨 림프종 소견을 보였다. 환자는 Prednisolone 20 mg, Sulfasalazine 3 g으로 유지하던 중, 수술을 시행하기 전 6개월간 Sulfasalazine 단독으로 치료하였으며, 외래 추적 관찰기간 동안 복부 동통과 배변곤란은 호전 악화가 반복되었다.

환자는 항문연 상방 5 cm의 협착으로 인한 배변곤란과 비호지킨 림프종의 잔존 가능성으로 인하여 수술을 시행하였다. 수술소견 상, 전 결장에 궤양성 대장염에 의한 염증성 변화로 생각되는 다발성 가성용종이 존재하고 있었고, 항문연 상방 5 cm 부위에 1.5 cm

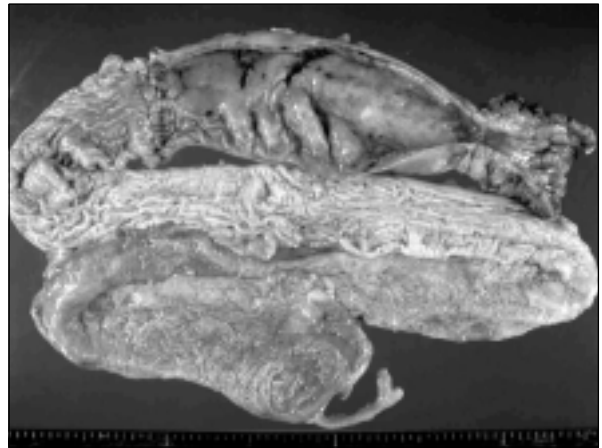


Fig. 4. Surgical specimen shows a circumferential stricture in the rectum. The stricture is 5 cm apart from the anal verge. The colonic mucosa is markedly flattened and shows multiple irregular ulcerative lesion, especially proximal to the stricture. There are also numerous pseudopolyps and no discrete mass like lesion was noted.

길이로 협착이 있었으며, 협착부위 상방의 직장결장은 심한 부종과 다발성 궤양성 병변을 보이고 있었다. 수술은 전 직장결장 절제술 후 회장루 조성술을 시행하였다. 수술 후 조직 소견은 cryptitis, crypt abscess, glandular distortion, depletion of goblet cell mucin 등 궤양성 대장염에 합당한 소견을 보였고, 직장하부에 협착과 섬유화를 보였으나, 림프절의 침범은 없었고, 암성 변화나, 대장암, 잔존 악성 림프종 소견은 보이지 않았다(Fig. 4). 환자는 수술 후 현재 외래 추적관찰 중이며 술 후 3개월에 시행한 복부 및 골반부 전산화 단층 촬영소견상 재발이나 특이소견은 보이지 않고 있다.

고 찰

궤양성 대장염은 장관의 만성 염증성 장질환 중의 하나로 대장암과의 관련은 잘 알려져 있다. 하지만 궤양성 대장염과 다른 암종, 특히 림프종과의 관련여부에 대해서는 아직 명확하지 않다. 궤양성 대장염에서 발생하는 악성 림프종은 1928년에 Bargen¹에 의해 처음으로 기술되었는데, 그 이후로 궤양성 대장염 환자에서 림프종의 발생위험도가 일반 인구에 비해 증가하는가에 대해 많은 논란이 있어왔다.

일반적으로 궤양성 대장염은 유럽과 북미에서 매우 중요한 소화기 질환 중 하나로, 발병률은 10만 명당 1.5~20.3건이며 유병률은 10만 명당 37~246인에 달

하고 있다.² 우리나라에서는 증례 수가 아직 많지 않지만 서울시 송파구와 강동구 주민을 대상으로 한 다기관 공동연구에 의하면, 10만 명당 0.68건의 발병률과 7.57인의 유병률을 보이고 있으며, 점차 증가추세에 있다.³

궤양성 대장염 환자에서 발생하는 대장의 협착은 양성, 악성의 유무와 관계없이 매우 드물어 문헌에 의하면 5%의 발생 빈도를 보이며,⁴ 그 중 악성 협착의 발병률은 24%로, 대장 폐색의 증상이 있거나 유병기간이 길수록, 비만근부 상방에 위치할수록 잘 발생하였다. 궤양성 대장염에서 발생하는 대장암의 발생빈도는 진단당시 궤양성 대장염의 유병기간과 범위, 분석방법, 대상인구 등에 따라 차이가 많지만, 최근의 연구에 의하면 10년에 2%, 20년에 8%, 30년에 18%의 발병률을 보이고 있다.⁵ 염증성 장질환의 합병증으로 발생하는 림프종은 더욱 드물어, 크론병보다는 만성 궤양성 대장염에서 더 흔하게 발생하지만, 대개 0.001%에서 0.4%까지 보고되고 있다.⁶⁻¹⁰

궤양성 대장염 환자에서 발생하는 림프종은 보고에 의하면 림프종 진단 당시 궤양성 대장염의 평균 유병기간은 12년 정도이고 평균 나이는 50.3세로,^{6,11} 대부분 긴 유병기간과 광범위한 대장염을 보이고 있다.^{6,7,11} 가장 흔한 임상증제는 내과 치료에 반응하지 않고 임상경과가 갑작스럽게 악화된다거나,^{6,12-14} 복부 또는 직장에 만져지는 종괴이다. 궤양성 대장염 환자에서 림프종의 진단은 어려운데,⁶ 림프종의 주 증상(체중감소, 열, 복부 동통)등은 흔히 있는 증상이고 궤양성 대장염의 재발로 오인될 수가 있기 때문이다. 궤양성 대장염에서 발생하는 림프종은 대장 어디에서나 생길 수가 있지만 특히 대장 말단부에 흔하며 그중 직장이 가장 흔한 장소이고, 대부분 high grade B-cell type의 비호지킨 림프종이라고 하였다.^{7,12} 또한 궤양성 대장염 환자에서 조직조건 상 림프구 침윤(lymphocytic infiltration)이 보이면 림프종의 가능성을 고려해야 한다고 하였다.^{12,15,16}

궤양성 대장염과 림프종의 연관성에 대한 논쟁은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 첫째는 내과 치료와 관계없이 궤양성 대장염 환자에서 림프종의 발생률이 증가하는 것이고, 둘째로는 6-Mercaptopurine, Azathioprine과 같은 Purine analogue와, 다른 면역억제제의 사용에 의해 림프종의 발생위험도가 증가하는지 여부이다.

궤양성 대장염 환자에서 림프종의 발생률을 살펴보면 몇몇 보고들^{6,11,17,18}은 면역억제치료를 하지 않아도 림프종의 발생률이 증가한다 하였으나, 대부분의 역학

연구들^{7-10,19}은 궤양성 대장염 환자에서 림프종의 상대적 위험도가 증가하지 않는다 하였다. 특히 Palli 등⁸에 의하면 궤양성 대장염 환자에서 호지킨 림프종의 발생률은 의미 있게 증가하였지만, 비호지킨 림프종의 발생률은 증가하지 않는다 하였다.

6-Mercaptopurine, Azathioprine은 궤양성 대장염의 관해 유도 및 유지 그리고 스테로이드 사용의 감소 등의 목적으로 사용된다. 그러나 이러한 효과와 안정성에 대한 많은 증거들에도 불구하고, 류마티스 관절염,^{20,21} 장기이식환자²²에서 비호지킨 림프종의 발생률이 증가한다는 보고들을 고려하였을 때, 궤양성 대장염을 치료하기 위하여 면역억제제를 사용하는 경우 환자나 의사 모두에게 있어 림프종 발생의 두려움은 무시하기 어렵다.²³ 물론 류마티스 관절염에서는 비록 면역억제제를 사용하지 않아도 림프종의 발생률이 증가하고,²¹ 사용량도 궤양성 대장염보다 훨씬 많아, 비호지킨 림프종의 발생률이 높은 원인이 면역억제제 또는 질병자체 때문인지는 논란의 여지가 많다.²²

최근에 발표된 궤양성 대장염 환자에서 비호지킨 림프종과 호지킨 질환의 발생률 증가에 대한 보고는 이러한 논란을 다시 떠올리게 하였다.^{8,16,24} 특히 Farrell 등¹⁶에 의하면 일반 인구보다 약 59배정도 비호지킨 림프종의 발생이 증가하였지만 전체적인 위험도는 낮다고 보고하였다. 비록 비호지킨 림프종이 발생한 궤양성 대장염 환자 중 Azathioprine만을 사용한 예는 없었지만, 보고된 3예 중 2예는 Methotrexate를 사용하였고, 1예는 Salazopyrine, Prednisolone, Azathioprine을 사용하였다. 그러나 여러 논문 등에 의하면 Azathioprine, 6-Mercaptopurine으로 치료받은 궤양성 대장염 환자에서 림프종의 발생빈도는 아주 낮다고 하였다.^{22,25,26}

본 증례에서 림프종의 발생 원인은 불확실하다. 더욱이 면역억제와 관련이 있는지 여부는 증명하기 어렵다. 하지만 6-Mercaptopurine 사용 중 면역억제 증상이 발생을 하였고, 그 후에 시행한 조직 검사에서 림프종이 발견되었다는 것과, 면역억제와 관련된 비호지킨 림프종이 흔히 발생하는 장소 중 두 번째가 위장관이라는 점, 또한 모든 림프종 중 가장 흔하면서 면역억제와 관련된 림프종 중 가장 흔한 형이 diffuse large B-cell 이다는 것²⁷을 고려할 때 면역억제의 효과를 배제하기 어렵다. 그러나 6-Mercaptopurine, Azathioprine이 궤양성 대장염 환자에서 관해 유도 및 유지, 스테로이드 사용의 감소에 효과적이고, 또한 궤양성 대장염에 관련되어 발생하는 림프종의 수가 적다는 것을 고려한다면, 면역억제제를 사용하는 것이 타당할 것으로

생각된다. 그리고 만약 환자에게 갑작스럽게 악화되거나 예상하지 못한 증상들이 보인다면, 특히 협착을 동반한 경우 대장암이나 림프종 발생가능성을 규명하기 위하여 철저한 대장내시경 검사에 의한 조직검사를 시행하고, 수술적 치료를 전향적으로 고려해야겠다.

REFERENCES

- Bargen JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. *Arch Surg* 1928;17:561-76.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
- Yang SK, Hong WS, Min YI, Kim HY, Yoo JY, Rhee PL, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1037-42.
- Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992;33:938-41.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
- Greenstein AJ, Mullin GE, Strauchen JA, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH Jr, et al. Lymphoma in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1992;69:1119-23.
- Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Habermann TM, Jarnsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2308-12.
- Palli D, Trallori G, Bagnoli S, Saieva C, Tarantino O, Ceroti M, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119:647-53.
- Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001;121:1080-7.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajada A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-62.
- Shepherd HA, Hall PA, Williams GT, Codling BW, Jones EI, Levison DA, et al. Primary malignant lymphoma of the large intestine complicating chronic inflammatory bowel disease. *Histopathology* 1989;15:325-37.
- Abulafi AM, Fiddian RV. Malignant lymphoma in ulcerative colitis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1990;33:615-8.
- Tan CW, Wilson GE, Howat JM, Shreeve DR. Rectal lymphoma in ulcerative colitis with azathioprine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:989-92.
- Watanabe N, Sugimoto N, Matsushita A, Maeda A, Nagai K, Hanioka K, et al. Association of intestinal malignant lymphoma and ulcerative colitis. *Intern Med* 2003;42:1183-7.
- Lenzen R, Borchard F, Lubke H, Strohmeyer G. Colitis ulcerosa complicated by malignant lymphoma: case report and analysis of published works. *Gut* 1995;36:306-10.
- Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, O'briain DS, Kelleher D, Keeling PWN, et al. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut* 2000;47:514-9.
- Renton P, Blackshaw AJ. Colonic lymphoma complicating ulcerative colitis. *Br J Surg* 1976;63:542-5.
- Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, Smith H, Janowitz HD, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985;56:2914-21.
- Karlen P, Lofberg R, Brostrom O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a Population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1047-52.
- Pitt PI, Sultan AH, Malone M, Andrews V, Hamilton EB. Association between azathioprine therapy and lymphoma in rheumatoid disease. *J R Soc Med* 1987;80:428-9.
- Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SJ. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1988;47:988-92.
- Bebb JR, Logan RP. Review article: does the use of immunosuppressive therapy in inflammatory bowel disease increase the risk of developing lymphoma? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1843-9.
- Peppercomm MA. 6-Mercaptopurine for the management of ulcerative colitis: concept whose time has come. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1689-90.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1991;67:2015-9.
- Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-52.
- Korelitz BI, Mirsky FJ, Reisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3248-53.
- Cleary GI, Warnke R, Sklar J. Monoclonality of lymphoproliferative lesions in cardiac transplant recipients. *N Eng J Med* 1984;310:477-82.