

Non-Hodgkin 림프종의 면역병리학적 및 임상적 연구

대전선병원 병리과*, 충남대학교 의과대학 병리학교실

이미선* · 김진만 · 서광선 · 강대영

Immunopathologic Study and Clinical Correlation of Non-Hodgkin's Lymphoma

Mi-Seon Lee, M.D.*, Jin-Man Kim, M.D., Kwang-Sun Suh, M.D., Dae-Young Kang, M.D.

*Department of Pathology, Daejeon Sun General Hospital**

Department of Pathology, College of Medicine, Chungnam National University

In Korea, the proportion of B-cell and T-cell lymphomas has not yet been clearly estimated. In the present study, we analysed clinicopathologic and immunophenotypic findings in 60 cases of non-Hodgkin's lymphomas(NHL) and in 17 cases of polymorphic reticulosis. Immunohistochemical studies for monoclonal antibodies, such as MB2, UCHL-1, Kappa/Lambda light chains, and IgG/IgM/IgD heavy chains were performed on formaldehyde-fixed paraffin embedded tissue sections.

Among 60 cases of NHL, 28 cases(46.7%) expressed B-cell markers, 29 cases(48.3%) T-cell markers, and 3 cases(5.0%) lacked detectable markers, whereas 16 of 17 cases(94.2%) of polymorphic reticulosis reacted with T-cell markers. The mean survival of the 16 cases of T-cell lymphoma group was shorter than that of the lymphoma group positive for B-cell markers.

Key Words: Monoclonal antibodies, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, Polymorphic reticulosis

서론

1966년 Rappaport¹⁾가 non-Hodgkin 림프종의 광학 현미경적 형태학적 특징에 따른 분류법을 완성시킨 이래 조직학적 유형과 임상적 소견과의 상관관계가 인정되어 널리 이용되었으나 림프구의 기원에 대한 면역학적인 개념이 부족한 단점이 있다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 Lukes와 Collins²⁾는 면역학적 특성에 따른 분류법을 내놓았으나 진단의 재현성에 대한 문제가 제시되어 최근에는 환자의 임상적 예후 판정

및 치료의 방향결정에 도움을 주는 Working Formulation(WF)³⁾이 정립되어 널리 이용되고 있다.

Non-Hodgkin 림프종의 B림프구, T림프구형으로의 아형분류는 중요한 임상적 의의가 있다고 생각된다. 과거에는 림프구의 아형분류가 주로 동결절편에서만 가능하였기 때문에 실제로 유용하게 이용하지는 못하였다. 그러나 최근 파라핀 포매절편을 이용한 림프구에 대한 단일클론 항체의 면역 세포화학적 연구 및 flow cytometry^{4,5)}법의 발전으로 특히 non-Hodgkin 림프종의 림프구에 대한 아형분류가 가능하여졌다.

T-cell 림프종은 그 분류법이 아직 체계화되지 않은 상태이나, B-cell 림프종에 비해 상당히 다양한 임상 및 병리학적 특성을 가지며 종양생물학적 성질이

접 수: 1990년 12월 12일, 게재승인: 1991년 6월 20일
주 소: 대전직할시 중구 목동, 우편번호 301-070
대전직할시 선병원 병리과, 이 미 선

달라 림프절외의 다른 장기를 잘 침윤하는 종양으로 보고되어¹⁰⁻¹²⁾ 있다. T-cell 림프종의 빈도는 구미지역에서는 20% 미만으로 보고^{13,14)} 되어 있으나 일본이나 중국 같은 아시아지역에서는 40% 이상^{13,15,16)} 으로 문헌상 발표되어 있고 이들은 대부분 HTLV-1 virus 와 연관이 있는 것으로 보고되어 있다¹⁷⁾. 그런데 우리나라에서는 현재 T-cell 림프종에 대한 연구가 미비한 상태이며 그 빈도도 신등¹⁸⁾ 과 정등¹⁹⁾ 은 non-Hodgkin 림프종 중 T-cell 림프종이 5.6%, 8.1%를 점유한다 하였고 고등²⁰⁾ 은 63%로 보고하여 상당한 혼란이 있다.

주로 비인두 부위에 호발하는 다형성 세망증은 non-Hodgkin 림프종의 한 형태로 간주되기도 하며 아형분류상 T-cell^{10-12,21-23)} 림프종으로 알려져 있으나 저자들에 따라 약간의 견해 차이가 있어 아직 정립되어 있지 않은 상태이다²¹⁻²³⁾. 그래서 저자들은 non-Hodgkin 림프종 및 다형성 세망증에 대한 아형분포를 분석함으로써 우리나라에서의 B-cell, T-cell 림프종의 빈도, 그 임상적 및 면역병리학적 특성을 밝히고 다형성 세망증에 대한 전반적인 이해를 돕고자 본 연구를 시도하였는 바, 악성림프종으로 진단되었던 60예를 Working Formulation으로 재분류하고, 다형성 세망증으로 진단된 17예를 포함하여 총 77예에 대한 임상적 고찰과 면역세포화학적 연구를 시행하여 그 결과를 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

1. 실험재료

1985년 1년부터 1990년 7월까지 5년 7개월동안 충남대학교 의과대학 병리학교실에 의뢰된 생검 혹은 절제된 검사물중 non-Hodgkin 림프종으로 진단되었던 60예와 다형성 세망증으로 진단되었던 17예를 대상으로 하였다. 이는 파라핀 표본의 보관상태가 비교적 양호한 예를 주로 선택하였으며, 생검조직표본이 너무 작아 면역염색이 곤란한 것은 실험재료에서 제외시켰다.

2. 실험방법

1) 임상소견 검토: 환자의 병력지를 참고로하여 연령, 성별, 주증상, 생검 또는 수술부위, 병력기간, 치료

방법 및 치료후의 경과등을 조사분석 하였다.

2) 조직학적 검색 및 분류: 조직학적 검색을 위하여 조직을 10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매된 block을 이용하였으며 5 μ m 두께의 연속절편을 만들어 hematoxylin & eosin 염색을 하고, 필요에 따라 periodic-acid-Schiff 및 reticulin 염색을 시행하여 Rappaport 및 Working Formulation 분류법에 의한 조직학적 재분류를 시행하였다.

3) 면역세포화학적 검색: 면역세포화학적 검색은 BioGenex 회사 제품의 Peroxidase-antiperoxidase(PAP) Kit를 사용하였으며 T 림프구에 대한 단일클론항체로는 UCHL-1(Pan T) 항체를 이용했고, B 림프구에 대해서는 MB2(Pan B), 그리고 단일클론항체 면역글로블린의 Kappa/Lambda light chain 과 IgG/IgM/IgD의 heavy chain에 대한 항체를 이용하여 통상의 방법으로 면역세포화학적 염색을 시행하였다.

실 험 성 적

1. Working Formulation과 Rappaport 분류법에 의한 조직학적 유형

Working Formulation에 의하면 총 60예 중 중등도(intermediate grade) 39예(65.0%), 고도(high grade) 18예(30.0%), 저도(low grade) 1예(1.7%)의 순이었다. 중등도는 diffuse large형 1예(1.7%)였다. 고도에 속하는 것은 large cell, immunoblastic형 10예(16.7%)였고, lymphoblastic형 7예(11.8%), small noncleaved형 1예(1.7%)로 이는 non-Bukitt's 림프종이었다. 그외에 mycosis fungoides가 2예(3.3%) 있었다. Rappaport 분류법에 의하면 59예(98.3%)가 미만형으로 대부분을 차지하였으며 결절형은 1예(1.7%) 뿐이었다. 미만형중 조직구형이 38예로 전체의 63.3%를 차지하며, lymphoblastic형 7예(11.6%), diffuse mixed형 5예(8.3%), diffuse poorly differentiated lymphocytic형 5예(8.3%)의 순이었다(Table 1).

2. 발생부위, 연령 및 성별 분포

발생부위로는 림프절에 발생한 것이 26예(43.3%)이고, 이중 경부 림프절이 21예(35.0%)였다. 림프절외

Table 1. Frequency of subtypes of non-Hodgkin's lymphomas classified by Working Formulation and Rappaport classification

Rappaport classification WF	NPDL	NM	NH	WDL	DPDL	DM	DH	LB	BK	NBK	MF	Total(%)
Low												
Small lymphocytic				1								1(1.7)
Follicular, small cleaved												0(0.0)
Follicular, mixed												0(0.0)
Intermediate												
Follicular, large			1									1(1.7)
Diffuse, small cleaved					5							5(8.3)
Diffuse, mixed						5						5(8.3)
Diffuse, large							28					28(46.7)
High												
Large cell, immunoblastic							10					10(16.7)
Lymphoblastic								7				7(11.6)
Small noncleaved										1		1(1.7)
Miscellaneous												
Mycosis fungoides											2	2(3.3)
Total	0	0	1	1	5	5	38	7	0	1	2	60(100.0)

* NPDL: nodular poorly differentiated lymphocytic
 NM: nodular mixed lymphocytic-histiocytic
 NH: Nodular histiocytic
 WDL: well differentiated lymphocytic
 DPDL: diffuse poorly differentiated lymphocytic
 DM: diffuse mixed lymphocytic-histiocytic

DH: diffuse histiocytic
 LB: Lymphoblastic
 BK: undifferentiated, Burkitt type
 NBK: undifferentiated, non-Burkitt type
 MF: mycosis fungoides

부위(extra-nodal tissue)에 발생한 예는 34예(56.7%)로서 위장관 8예(13.3%), 비강과 부비동 7예(11.75), 편도선을 포함한 구강인두 6예(10.0%)의 순이었다. 연령분포를 보면 50대가 18명(30.0%), 40대가 13명(21.7%), 30대가 8명(13.3%) 순이었고 남녀비는 1.7:1이었다.

조직학적 유형별로 보면 lymphoblastic형은 7예 모두 30세 이전 남자에서 발생했다(Table 2).

3. 면역세포화학적 검색 결과

B 림프구 세포표식자(MB2)에 양성반응을 나타낸 B-cell 림프종은 28예(46.7%)이었으며 T 림프구 세포표식자(UCHL-1)에 양성반응을 나타낸 T-cell 림프종은 29예(48.3%), B 및 T 림프구 세포표식자에 모두 음성이었던 림프종은 3예(5.0%)였다.

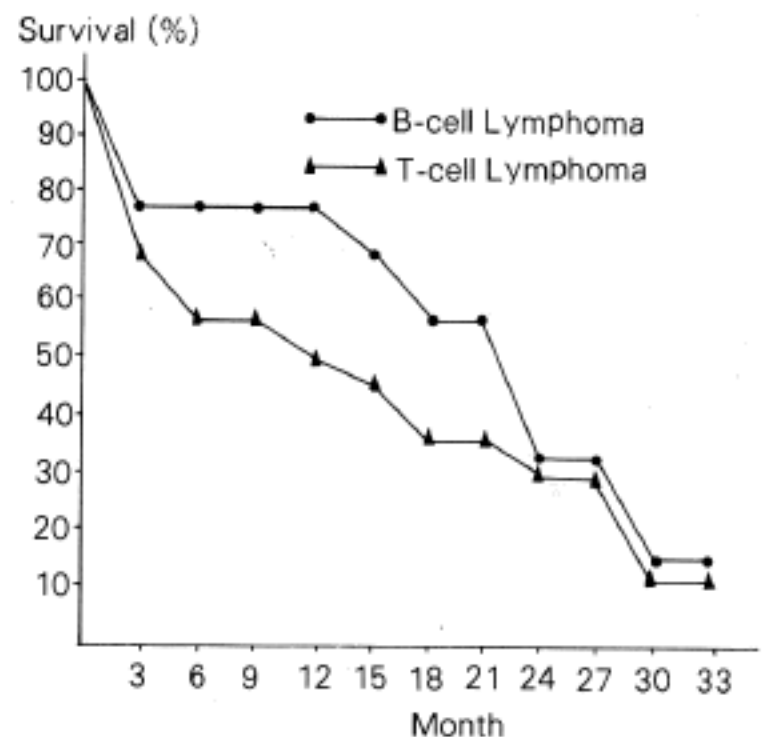


Fig. 1. Actuarial survival duration(months) of B-cell and T-cell lymphoma patients after diagnosis.

Table 2. Age and Sex distribution of subtypes of non-Hodgkin's lymphmas

Subtypes by WF	0~10		11~20		21~30		31~40		41~50		51~60		61~70		71~80		Total
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Low																	
Small lymphocytic											1						1
Follicular, small cleaved																	0
Follicular, mixed																	0
Intermediate																	
Follicular, large									1								1
Diffuse, small cleaved							1	1		2					1		5
Diffuse, mixed					1						2	1	1				5
Diffuse, large	1		1		1	1	4	1	6	2	4	4	2	1			28
High																	
Large cell, immunoblastic							1		1	1	2	3			1	1	10
Lymphoblastic	4		2		1												7
Small noncleaved							1										1
Miscellaneous																	
Mycosis fungoides					1				1								2
Total	5	0	3	0	2	3	5	3	10	3	9	9	3	2	1	2	60

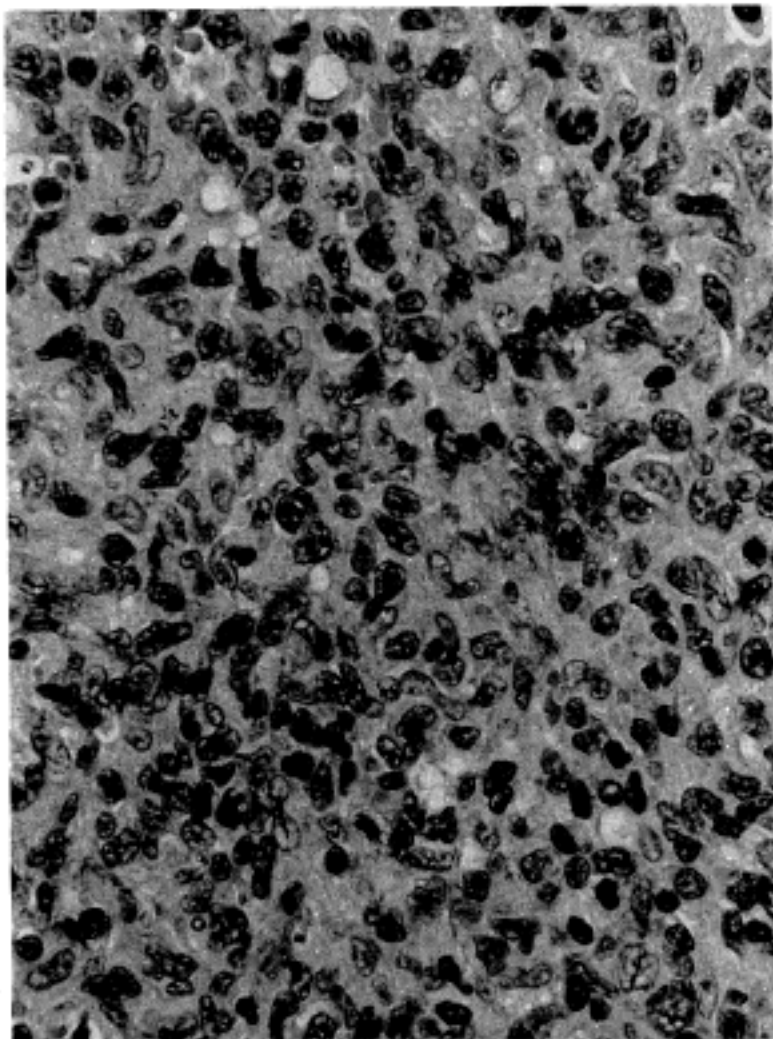


Fig. 2. Mixed small cleaved and large cell lymphoma.

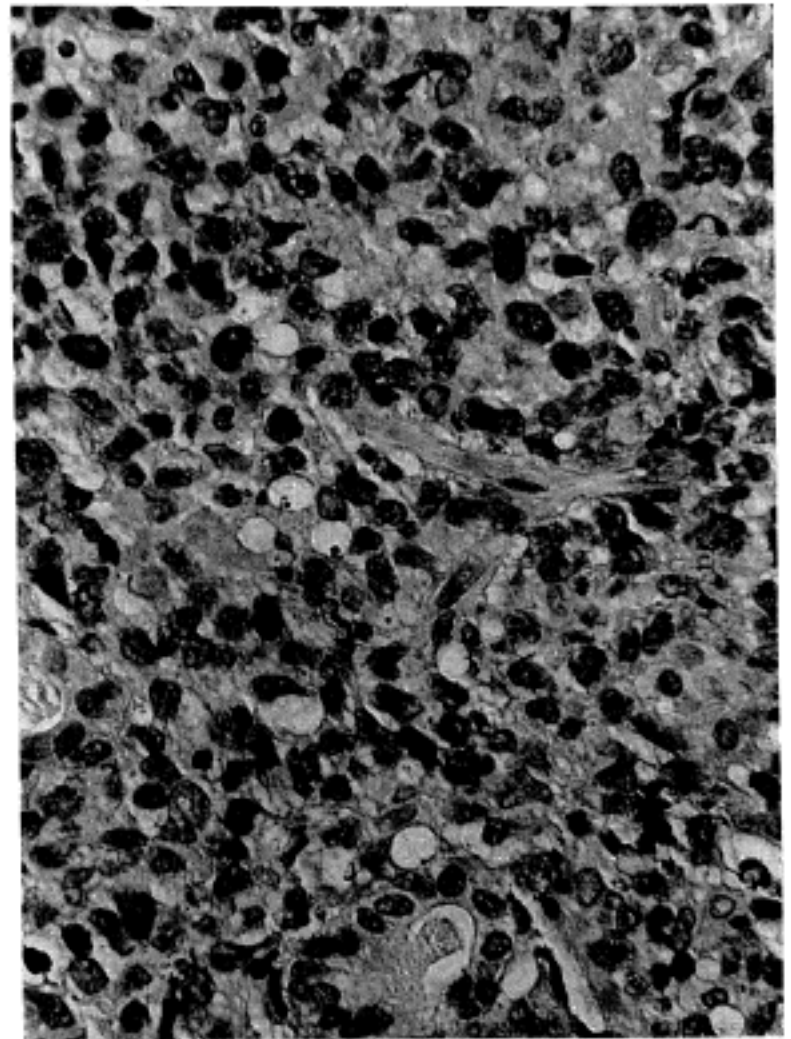


Fig. 3. Diffuse large cell lymphoma.

1) B-cell 림프종: B 림프구 세포표식자에 대하여 양성반응을 보여 B-cell 림프종으로 진단되었던 28예

Table 3. Histologic subclassification of B-cell lymphomas by WF

WF	(%)
Low	
Small lymphocytic	1 (3.6)
Intermediate	
Follicular large	1 (3.6)
Diffuse, small cleaved	5 (17.9)
Diffuse, mixed small cleaved and large	1 (3.6)
Diffuse large	14 (50.0)
High	
Large cell, immunoblastic	3 (10.6)
Lymphoblastic	2 (7.1)
Small noncleaved	1 (3.6)
Total(%)	28(100.0)

중에는 diffuse, large형이 14예(50.0%)로 가장 많았고, diffuse, small cleaved형 5예(17.9%), large cell, immunoblastic형 3예(10.6%) 순이었다(Table 3).

2) T-cell 림프종: T 림프구 세포표식자에 대하여 양성반응을 보였던 29예 가운데 형태학적으로 peripheral T-cell 림프종으로 진단된 예는 24예(82.7%), lymphoblastic 림프종 3예(10.3%), mycosis fungoides 2예(6.9%)였다. Peripheral T-cell 림프종의 조직학적 유형은 diffuse large형 14예(48.3%), large cell, immunoblastic형 7예(24.1%), diffuse mixed small cleaved and large형 3예(10.3%) 순이었다(Table 5).

3) B 및 T 림프구 세포표식자에 전혀 반응을 하지 않는 세포들도 있었는데 lymphoblastic형 2예(3.3%)와 diffuse, mixed small cleaved and large형 1예(1.7%)였다.

4) 다형성 세망증: 다형성 세망증 17예중 16예는 T 림프구 세포표식자에 양성반응을 보였고, 1예는 B

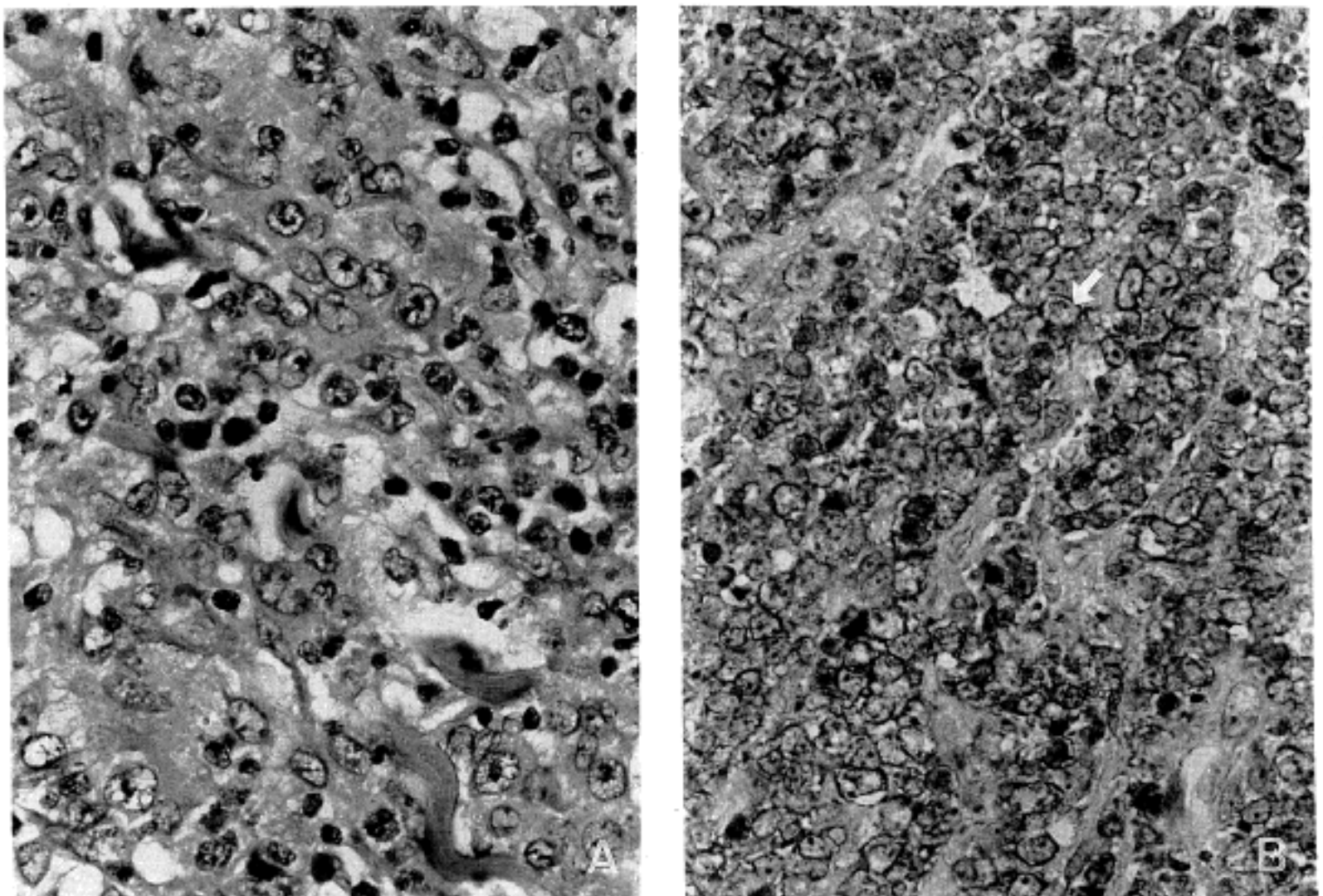


Fig. 4. Large Cell, immunoblastic lymphoma. A) Hematoxylin-eosin stain. B) PAP stain for MB.

림프구 세포표식자에 양성반응을 나타냈다.

4. 림프종의 종류에 따른 발생부위, 연령 및 성별 분포

1) B-cell 림프종은 림프절 15예(53.5%), 위장관 7

예(25.0%), 구강 및 편도선을 포함한 비강, 부비동 4예(14.3%)의 순이었다. 연령은 12세에서 73세까지 분포하였고, 평균연령은 49세이며, 남녀비는 4.2대 1 이었다(Table 6).

2) T-cell형 림프종은 림프절 11예(37.9%), 편도선을 포함한 비강, 부비동 10예(34.55), 피부 3예(10.3

Table 4. Types of immunoglobulin expressed in B-cell lymphomas

Type	No(%)
Kappa/IgM	7(28.0)
Lambda/IgM	5(20.0)
Kappa/IgG	3(12.0)
Lambda/IgG	3(12.0)
Kappa/IgM & IgD	2(8.0)
IgD only	1(4.0)
Kappa & Lambda/IgM	2(8.0)
Kappa & Lambda/IgG	2(8.0)
Total(%)	25(100.0)

Table 5. Histologic subclassification of T-cell lymphomas

Subtype	No(%)
Peripheral T-cell lymphomas	24(82.8)
Diffuse, mixed small cleaved and large	3(10.3)
Diffuse, large	14(48.4)
Large cell, immunoblastic	7(24.1)
Lymphoblastic lymphomas	3(10.3)
Mycosis fungoides	2(6.9)
Total(%)	29(100.0)

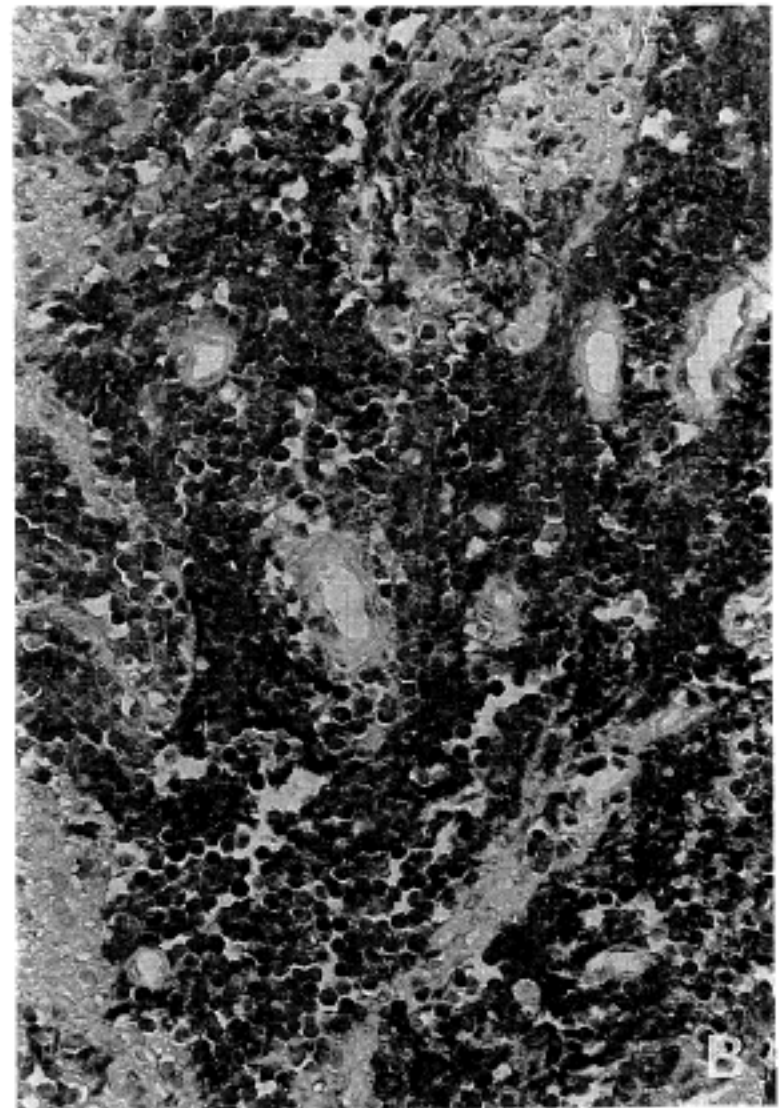
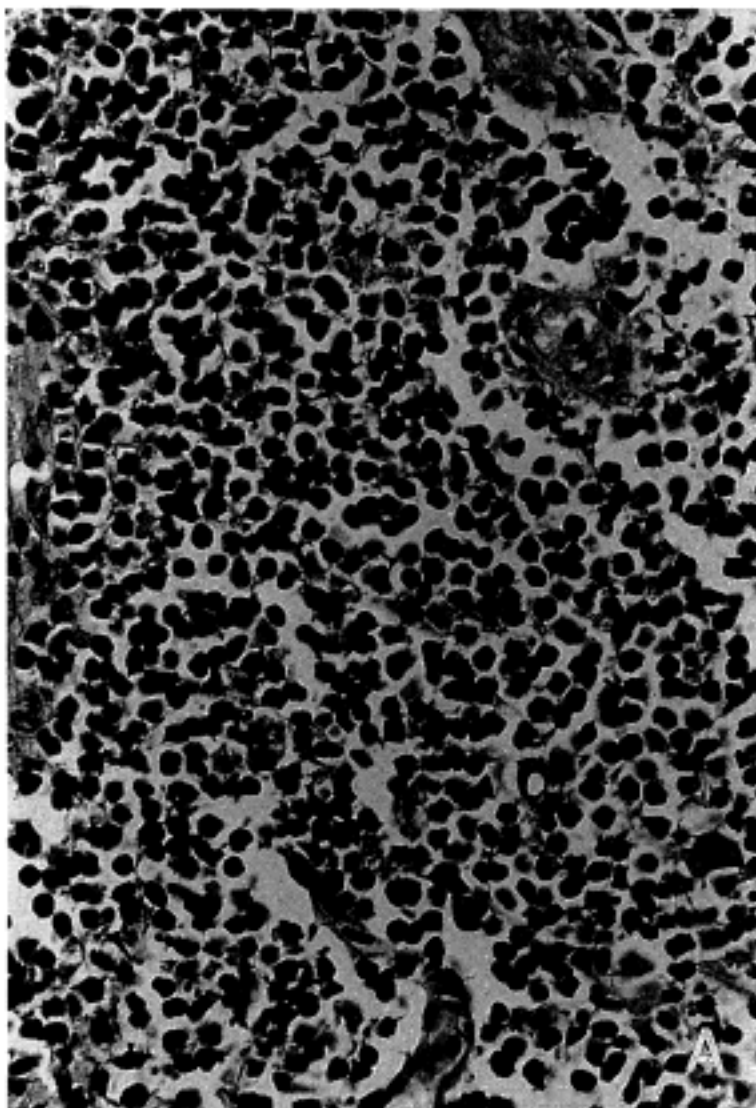


Fig. 5. Lymphoblastic lymphoma. A) Hematoxylin-eosin stain. B) PAP stain for UCHL-1.

Table 6. Distribution of biopsy of B-cell and T-cell lymphomas and polymorphic reticulosis

Site	B-cell lymphoma No.(%)	T-cell lymphoma No.(%)	Polymorphic reticulosis No.(%)
Lymph node	15(53.5)	11(37.5)	
GI tract	7(25.0)		
Stomach	2	1(3.5)	
Small intestine	1		
Large intestine	4		
Nasal cavity, paranasal sinus	2(7.1)	5(17.2)	5(29.4)
Oral cavity	1(3.6)	1 3.5)	4(23.5)
Tonsil	1 (3.6)	4(13.8)	
Skin	1(3.6)	3(10.3)	
Breast	1(3.6)		
Bone		3(10.3)	
Uterine cervix		1(3.5)	
Nasopharynx			8(47.1)
Total	28(100.0)	29(100.0)	17(100.0)

%)의 순이었다. 연령은 6개월에서 77세 까지 고르게 분포하였고 평균 연령은 45세이고, 남녀비는 1.1대 1였다(Table 6).

3) 다형성 세망증은 전예에서 편도선을 포함한 비강, 비인강에서 발생하였고, 8세에서 74세까지 고르게 분포하였고 평균연령은 43세이며 남녀비는 2.4대 1였다(Table 6).

5. 추적조사 결과

B-cell 림프종은 28예중 18예에서 추적조사가 가능하였는데 Kaplan-Meier Product-Limit 방법에 의해 3개월 단위로 생존율을 계산한 결과 3개월 6개월, 9개월, 12개월 생존율은 각각 77.8%로 변화가 없었고, 15개월은 66.7%, 18개월은 55.6%의 생존율을 보였으며 그중 1예는 수술과 항암요법 치료후 66개월까지의 추적기간동안 비교적 양호한 상태를 보였다.

T-cell 림프종 29예중 추적 조사가 가능했던 16예에서 진단후 3개월후의 생존율은 68.8%, 6개월 56.3%, 12개월 50.0%, 15개월 46.9%, 18개월 37.5%로 B-cell 림프종에 비해 진단직후 생존율이 현저히 떨어졌고, 그중 1예는 수술과 항암요법 치료후 39개월동안의 추적기간 동안 비교적 양호한 상태를 보였다(Fig. 1). 다형성 세망증 환자의 경우 대부분 방사선 치료나

항암요법을 받았다. 11예는 방사선 치료후에 추적조사가 이루어지지 않아 그 결과를 알 수 없었다. 추적조사가 가능하였던 6예중 3예에서 진단을 받은후 3개월만에 전신으로 퍼졌으며, 2예는 3개월만에 사망하였고, 1예는 34개월만에 사망하였다.

고 안

Rappaport가 1966년 악성림프종의 새로운 분류법¹⁾을 발표한 이래 그 효율성 및 타당성이 인정되어 왔다. 즉 형태학적 측면에서 분류가 간단하고 임상적으로 예후와 관련이 좋았기 때문에 널리 보급되었다. 그러나 Lukes와 Collins²⁾는 면역학적 이론에 근거하여 악성림프종이 B 림프구와 T 림프구 기원임을 밝혀냈고, Rappaport가 조직구형이라고 정의하였던 세포들이 실제로는 이질적인 세포들로서 진정한 조직구형은 드물다고 하였다.

본 연구에서 나타난 우리나라 non-Hodgkin 림프종의 Rappaport 분류상의 특성은 첫째로 결절형 림프종이 서구에 비해 적고, 미만성 조직구형이 매우 많다는 점이다. 서구에서는 결절형 림프종이 non-Hodgkin 림프종의 약절반을 차지한다^{24,25)}. 한편 우리나라의 통계에 의하면 결절형은 non-Hodgkin

림프종의 2.8% 내지 6.6%를 차지하는 것으로 보고^{18-20,26-28}) 되어 있어 저자의 연구결과(1.9%)와 일치하는 소견이었다. 미만성 조직구형은 38예(63.3%)로 가장 많았는데 이동²⁷, 지등²⁸의 국내 문헌에서도 50% 이상을 차지한 것으로 보고되어 있다. 이들을 Working Formulation에 의거하여 분류하면 diffuse large형 28예, large cell, immunoblastic형 10예가 속했다.

본 검색에 의하면 B-cell 림프종은 28예(46.8%)로서, 조직학적 유형으로는 diffuse large형 14예(50.0%), diffuse, small cleaved형 5예(17.9%)순이었다. 구미에서는 B-cell 림프종이 non-Hodgkin 림프종의 대부분을 차지하는 것으로 Aisenberg등³¹)에 의하면 74%(diffuse histiocytic 46%, nodular lymphocytic형 33.3%, diffuse lymphocytic 17.5%), Grogan등³²)은 67%(follicular, small cleaved형 30.8%, small non-cleaved형 26.9%, small lymphocytic형 19.2%)로 보고하여 지역간의 B-cell 림프종의 빈도 및 조직학적 유형에서 현저한 차이를 보였다.

B 림프구 세포표식자에 양성반응을 나타내었던 28예중 21예(75.0%)가 kappa 혹은 lambda light chain 단일클론항체에 양성반응을 보였고, 4예에서는 Kappa/Lambda light chain에 비슷한 정도의 양성반응을 나타내었으며, kappa와 lambda의 양성율은 3:2이었다. Picker등³³)은 297예의 B-cell 림프종중 kappa chain 양성 64%, lambda chain 양성율 36%를 보였다 했고, Tetu등³⁴)에 의하면 kappa/lambda가 13:3, Ancelin등³⁵)은 대부분이 lambda 양성반응, Harris와 Data등³⁶)은 여포성 림프종에서 1:1의 양성반응, Dogett등³⁷)은 kappa chain이 2배 정도 많은것으로 보고하여 연구자마다 다양한 결과를 나타냈다. 그리고 Tetu등³⁴)에 의하면 단일클론 lambda light chain을 생성하는 림프종의 대부분에서 단일클론 lambda chain 항체에 의음성반응을 나타낸다고 했으며 이는 단일클론 kappa light chain의 의음성반응에 비해 훨씬 많다고 했고, 단일클론 lambda light chain 항체에 대해 의음성반응인 경우 복합클론 lambda light chain 항체로 염색을 시행하면 동일한 위치에 양성반응을 보인다고 했다. 본 연구의 4예에서 Kappa와 Lambda light chain에 비슷한

양성율을 보여 monoclonality를 결정할 수 없었다.

MB2에 양성반응을 나타낸 large cell, immunoblastic형 2예(7.1%)와 small noncleaved형 1예(3.6%)가 kappa/lambda light chain 단일클론항체에 음성반응을 보였는데 실제로 germinal center 기원의 세포들에서는 light chain이 대부분 없거나, 약하게 나타나고, Picker등³³)에 의하면 B-cell 림프종의 30~40%에서는 light chain 반응에 음성반응을 나타내며, 그 조직학적 유형으로는 lymphoblastic형에서 가장 많으나, 어느형에서도 음성반응을 나타낼 수 있다 하였다.

T-cell 림프종은 구미지역에서는 20% 미만으로 보고^{13,14})되어있는 반면 일본과 중국등에서는 46.7%이상 되는 것으로 알려져^{13,15,16}) 있고, 우리나라에서는 신등¹⁸)과 정등¹⁹)은 5.6 및 8.1%로, 고등²⁰)에 의하면 약 63%로 보고 되었으며, 저자들의 연구에서는 29예(48.3%)로, 일본이나 중국에서의 빈도 및 우리나라에서의 고등의 보고와 유사하였다.

T-cell 림프종은 아직도 그 분류가 체계화되어 있지 않지만 저자는 Jaffe¹⁰)에 의한 post-thymic T-cell malignancy의 분류를 참고로 하였다. 일본 남서부 지역에서는 HTLV-1 감염이 많고, 성인 T-cell 백혈병/림프종이 높은 것으로 보고¹⁷)되어 있는데, 일본과 우리나라는 지역적으로 가까우므로 아마도 우리나라에도 어른 T-cell 백혈병/림프종이 많을 것으로 추측되어지는 반면에 이동²⁹)의 보고에 의하면 한국의 경우 HTLV-1에 대한 항체발현율이 0.25%로 일본이나 대만에 비해 매우 낮아 HTLV-1 유행지역은 아니나 HTLV-1 감염률이 존재함을 시사해 준 바 있었고, 이들에서 성인 T-cell 백혈병/림프종의 증세를 보인 경우는 1예도 없었다고 하였다. 또한 이동³⁰)은 HTLV-1 항원 및 항체를 모두 보유한 28세 남자환자에서 T-cell 백혈병이 발생한 1예를 보고한 바 있어, 한국에서의 성인 T-cell 백혈병/림프종과 HTLV-1 감염과의 관계는 더 오랜기간 면밀한 추적조사가 필요할 것으로 사료된다.

다형성 세망증을 Jaffe¹⁰)는 광의의 T-cell malignancy로 정의하였고, Fauci등²³)은 다형성 세망증의 50%에서 large cell, immunoblastic 림프종으로 이행한다고 했다. Chan등²¹)은 상기도에 국한된 경우는 75% 정도의 환자에서 방사선 치료에 반응을 하

는 양호한 예후를 가지지만 다른 T-cell 림프종에서 처럼 비정상적인 T-cell 항원의 손실이 있으므로, Fu 등³⁸⁾, Weiss 등³⁹⁾과 같이 일종의 림프종으로 간주하였다. 저자의 연구에서도 다형성 세망종 17예 중 16예가 T 림프구 인지항체에 양성반응을 나타내어 T-cell 림프종으로 생각된다.

B-cell 림프종의 53.5%가 림프절에, 25.0%가 위장관에, 14.2%가 상기도와 구강을 포함한 상부위장관에 발생한 반면, T-cell 림프종은 37.5%가 림프절에 34.5%가 상기도와 구강을 포함한 상부위장관에, 13.8%가 피부에 발생하였고, 다형성 세망종은 전예가 비강, 비인강, 부비동 및 편도선에 발생하였다. 이는 주로 림프절외 부위에 T-cell 림프종이 잘 발생한다는 타문헌^{10,20)}들과 거의 일치하는 소견이었다.

추적조사가 가능했던 예들을 모아 Kaplan-Meier Product Limit 방법⁴⁰⁾으로 3개월 단위로 생존율을 구한 결과, B-cell 림프종 18예에서 3개월에서 1년까지의 생존율은 50.0%로, T-cell 림프종은 진단후 3개월내에 급격한 사망율을 보였고 1년 생존율에 있어서도 B-cell 림프종에 비해 현저히 낮았다. Jaffe 등¹⁰⁾은 B-cell 과 T 림프종이 비슷한 예후를 갖는다고 하였으나 본 연구결과는 Yamanaka 등¹¹⁾의 B-cell 림프종에 비해 T-cell 림프종의 예후가 훨씬 나쁘다고 발표한 보고와 일치되었다.

다형성 세망종 환자의 경우 17예중 6예(35.3%)에서 추적조사가 가능하였는데, 3예에서 3개월만에 전신으로 퍼졌으며 2예에서는 3개월만에 사망하였고 1예는 34개월만에 사망하였다.

이상과 같이 non-Hodgkin 림프종 및 다형성 세망종에 대한 면역학적 검색을 하여 빈도, 발생부위, 경과, 그리고 예후에 대하여 분석한 결과 non-Hodgkin 림프종 중 T-cell 림프종이 48.3%를 차지하였으며 T-cell 림프종 B-cell 림프종에 비해 림프절외 조직에 많이 발생하였고 예후도 불량하다는 것을 알 수 있었다. 향후 non-Hodgkin 림프종의 다량집단에 대한 면역병리학적 검색 및 더 오랜 기간의 추적조사 및 T-cell 림프종과 HTLV-1 감염과의 관계에 대한 연구가 기대된다.

결 론

최근 파라핀 포매 절편을 이용한 림프구에 대한 단일클론 항체의 면역 세포화학적 연구의 발전으로 악성 림프종의 면역학적 아형분류가 가능하여졌다. Non-Hodgkin 림프종의 B 림프구, T 림프구형으로의 아형분류는 임상적으로 중요한 의의가 있는 것으로 생각된다. 1985년 1월부터 5년 7개월 동안 충남대학교 의과대학 병리학 교실에서 non-Hodgkin 림프종으로 진단되었던 60예를 Working Formulation과 Rappaport 분류법에 의해 조직학적 재분류를 시행했고, 다형성 세망종으로 진단된 17예를 포함하여, MB2, UCHL-1, Kappa/Lambda light chain과 IgG/IgM/IgD heavy chain에 대한 면역세포화학적 연구를 시행하고 그 분포와 임상적 특성을 조사 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Non-Hodgkin 림프종 60예를 Working Formulation으로 분류한 결과 중등도가 39예(65.0%)로 가장 많았으며, 고도 18예(30.0%), 저도 1예(1.7%)순이었다. Rappaport 분류법에 의하면 59예(98.3%)가 미만성이었고, 1예(1.7%)만이 결절성이었으며 조직구형이 38예(63.3%)로 가장 많았다. Non-Hodgkin 림프종 환자의 평균연령은 44세였고 성별분포는 1.7:1로 남자에 약간 호발하였다.

2) MB2, UCHL-1, Kappa/Lambda light chain, IgG/IgM/IgD heavy chain에 대한 면역세포화학적 염색결과 B-cell 림프종이 28예(46.7%), T-cell 림프종이 29예(48.3%)였다. B-cell 림프종 21예(75.0%)에서 Light chain restriction을 보여 monoclonality를 증명할 수 있었다. 다형성 세망종 17예중 16예(94.1%)는 UCHL-1에 양성반응을 보였다.

3) B-cell 림프종의 조직학적 유형은 diffuse large형 14예(50.0%)로 가장 많았고, diffuse small cleaved형 5예(17.9%), large cell, immunoblastic형 3예(10.6%)순이었다.

4) T-cell 림프종은 peripheral T-cell 림프종 24예(82.7%), lymphoblastic 림프종 3예(10.3%), mycosis fungoides 2예(6.9%)였다. Peripheral T-cell 림프종의 조직학적 유형은 diffuse large형 14예(48.3%), large cell, immunoblastic형 7예(24.1

%), diffuse, mixed small cleaved and large형 3예(10.3%)였다.

5) B-cell 림프종의 53.5%가 림프절에, 25.0%가 위장관에, 14.2%가 상기도와 구강을 포함한 상부 위장관에 발생한 반면, T-cell 림프종은 37.5%가 림프절에 34.5%가 상기도와 구강을 포함한 상부위장관에, 13.8%가 피부에 발생하였고, 다형성 세망종은 전예가 비강, 비인강, 부비동 및 편도선에 발생하였다.

6) 추적조사가 가능했던 B-cell 림프종 18예의 3개월에서 1년까지의 생존율은 77.8%였고, T-cell 림프종 16예의 3개월 생존율은 68.8%, 1년 생존율은 50.0%로 T-cell 림프종이 진단후 3개월내에 급격한 사망율을 보였다. 이상의 소견으로 non-Hodgkin 림프종 60예중 T-cell 림프종이 48.3%를 차지하였으며 다형성 세망종은 대부분 T 세포표식자에 양성으로 나타났다. T-cell 림프종은 B-cell 림프종에 비해 림프절 조직에 호발하였고 예후도 불량하다는 것을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Rappaport H: *Tumors of the hematopoietic system. In atlas of tumor pathology, Sect III, Fascicle 8. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1966*
- 2) Lukes RJ, Collins RD: *Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer 34: 1488-1503, 1974*
- 3) National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma: *Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 49: 2112-2135, 1982*
- 4) Poppema S, Hollema H, Visser L, Vos H: *Monoclonal antibodies reactive with leukocytes subsets in paraffin-embedded tissue sections. Am J Pathol 127: 418-429, 1987*
- 5) Weiss LM, Crabtree GS, Rouse RV, Warnke RA: *Morphologic and immunologic characterization of 50 peripheral T-cell lymphomas. Am J Pathol 118: 316-324, 1985*
- 6) Epstein AL, Marder RJ, Winter JN, Fox RI: *Two new monoclonal antibodies(LN-1, LN-2) reactive in B5 formalin-fixed Paraffin-embedded tissue with follicular center and mantle zone human B lymphocytes and derived tumors. J Immunol 133: 1028-1039, 1984*
- 7) Borowitz MJ, Bousvaros A, Brynes RK: *Monoclonal antibody Phenotyping of B-cell non-Hodgkin's lymphomas: The southeastern cancer study group experience. Am J Pathol 121: 514-521, 1985*
- 8) 김인숙, 홍은경, 이종달: 악성 림프종의 형태계측학적 분석. *대한병리학회지 24: 128-135, 1990*
- 9) Croker J, Jones EL, Curran RC: *Study of nuclear diameters in non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Pathol 35: 954-958, 1982*
- 10) Jaffe ES: *Post-thymic lymphoid neoplasia. Surgical pathology of the lymph nodes and related organs. Vol. 16 in the series of Major Problems in Pathology. Philadelphia, W.B. Saunders, 1985, pp 218-248*
- 11) Yamanaka N, Harabuchi YS: *Non-Hodgkin's lymphoma of waldeyer's ring and nasal cavity. Cancer 56: 768-776, 1985*
- 12) Karcher DS, Perry DJ, Hurwitz MA, Detrick-Hooks B: *T-cell lymphoma occurring in the oropharynx. Cancer 50: 115-1159, 1982*
- 13) Suchi T, Tajima K: *Peripheral T-cell malignancy as a problem in lymphoma classification. Jpn J Clin Oncol 9(suppl): 433-450, 1979*
- 14) Lukes CR, Parker BW, Taylor CR, Tindle BH, Cramer AD, Lincoln TL: *Immunological approach in non-Hodgkin's lymphomas and related leukemia. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. Semin Hematol 15: 322-351, 1978*
- 15) Su IJ, Shin LY, Kadin ME, Dun P, Hsu SM: *Pathological and immunologic characterization of malignant lymphoma in Taiwan. Am J Clin Pathol 84: 715-723, 1985*
- 16) Shimoyama M: *Cellular origin, differentiation and classification of leukemia and lymphoma cells as based on surface marker analysis. Acta Hematol Jpn 42: 897-917, 1970*
- 17) Hanaoka M: *Progress in a dult T-cell leukemia research. Acta Pathol Jpn 32(suppl): 171-185, 1982*
- 18) 신성식, 안궁환, 이상국: 한국인 악성 임파종의 병리 조직학적적 검색-비호지킨씨 임파종. *대한 병리학회지 171: 1-20, 1983*
- 19) 정우희, 박찬일, 이유복: Lukes 및 Collins 분류법에 의한 한국인 임파종의 재분류. *대한병리학회지 16: 33-42, 1982*
- 20) Ko YH, Lee JD: *Peripheral T-cell lymphomas: Clinicopathologic and immunophenotypic analysis in 25 cases. Lymphoreticular tissue and diseases.*

- Proceedings of the First Korean-Japanese Workshop. Seoul, Korea Medical Publishing Company, 1989, pp 157-165*
- 21) Chan JKC, Lau WF, Lo STH: *Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. Am J Surg Pathol 11: 418-429, 1987*
 - 22) Gaulard P, Henni T, Marolleau JP: *Lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis) and lymphomatoid granulomatosis: evidence for a monoclonal T-cell lymphoproliferative disorder. Cancer 62: 705-712, 1988*
 - 23) Fauci AS, Haynes BF, Costa J: *Lymphomatoid granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience over ten years. N Engl J Med 306: 68-74, 1982*
 - 24) Jones SE, Fuks Z, Bull ME: *Non-Hodgkin's lymphomas IV. Clinicopathologic study of 405 cases. Cancer 31: 806, 1973*
 - 25) Patchefsky AS, Brodovsky HS, Menduke H: *Non-Hodgkin's lymphomas: A Clinicopathologic study of 293 cases. Cancer 34: 1173-1186, 1974*
 - 26) 이광길, 양우익, 이유복: 한국인 양성입과종의 조직학적 및 면역조직학적 연구. 연세총론 21: 1-26, 1985
 - 27) 이충식, 이태숙: 한국인 악성입과종의 병리학적 고찰. 대한병리학회지 16: 238-242, 1982
 - 28) Chi JC, Kim CW, Cho KJ, Lee SK: *Malignant lymphoma in Korea. Lymphoreticular tissue and disease. Proceedings of the First Korean-Japanese Workshop. Seoul, Korea Medical Publishing Company, 1989, pp 147-155*
 - 29) 이영일, 이홍복, 서철원, 계경채: 한국에서의 Human T-cell Leukemia Virus Type-1(HTLV-1)에 대한 혈청학적 및 역학에 관한 연구. 대한내과학회잡지 31: 141-147, 1986
 - 30) 이문호, 김병국, 이홍복, 박경수: 한국에서 처음 경험한 성인 T 세포 백혈병 1예. 대한의학협회지 30: 1146-1152, 1987
 - 31) Aisenberg AC, Wilkes BM, Harris NL: *Monoclonal antibody studies in non-Hodgkin's lymphoma. Blood 61: 469-475, 1983*
 - 32) Grogan TM, Tubbs RR: *A double-blind comparative immunotypic study between two institutions phenotyping non-Hodgkin's lymphomas. Am J Clin Pathol 87: 478-484, 1987*
 - 33) Picker LJ, Weiss LM, Medeiros LJ: *Immunophenotypic criteria for the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. Am J Pathol 128: 181-201, 1987*
 - 34) Tetu B, Manning JT, Ordonez NG: *Comparison of monoclonal and polyclonal antibodies directed against immunoglobulin light chain and heavy chain in non-Hodgkin's lymphoma. Am J Clin Pathol 85: 25-31, 1986*
 - 35) Ancelin E, Delsol G, Familiades J: *In situ immunologic characterization of follicular lymphomas. Hematol Oncol 2: 221-237, 1984*
 - 36) Harris NL, Data RE: *The distribution of neoplastic and normal B-lymphoid cells in nodular lymphoma: Use of an immunoperoxidase technique on frozen sections. Hum Pathol 13: 610-617, 1982*
 - 37) Doggett RS, Wood GS, Horing S: *The immunologic characterization of 95 nodal and extranodal diffuse large cell lymphomas in 89 patients. Am J Pathol 115: 245-252, 1984*
 - 38) Fu YS, Perzin KH: *Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. A clinicopathologic study of malignant lymphomas. Cancer 43: 611-621, 1979*
 - 39) Weiss JW, Winter MW, Phylly RL, Banks PM: *Peripheral T-cell lymphomas: Histologic and clinical characterization. Mayo Clin Proc 61: 411-426, 1986*
 - 40) Kaplan EL, Meier P: *Nonparametric estimation from incomplete observation. J Am Statist 53: 457-481, 1958*