

한국인에서의 피부 림프종의 임상 및 병리조직학적 연구

- 대한피부과학회 피부병리연구분과위원회 공동연구-

울산의대, 부산의대¹, 경희의대², 대구가톨릭병원³, 고려의대⁴, S&U Clinic⁵, 단국의대⁶, 한림의대⁷, 이화의대⁸, 충남의대⁹, 고신의대¹⁰, 국립의료원¹¹, 전주예수병원¹², 서울의대¹³, 가톨릭의대¹⁴, 경상대의대¹⁵, 전남의대¹⁶, 충북의대¹⁷, 계명대의대¹⁸, 경북의대¹⁹, 인제의대²⁰, 연세의대²¹, 성균관의대²², 전북의대²³, 지앤미 피부과의원²⁴, 노바 피부과의원²⁵.

이미우 · 고재경 · 권경술¹ · 김낙인² · 김상원³ · 김수남⁴ · 김방순⁵ · 김유찬⁶ · 김종민⁷ · 명기범⁸ · 박장규⁹
서기석¹⁰ · 손숙자¹¹ · 송은섭¹² · 조광현¹³ · 조백기¹⁴ · 오지원¹⁵ · 원영호¹⁶ · 윤태영¹⁷ · 이규석¹⁸ · 이석종¹⁹
이용석²⁰ · 이원수²¹ · 이일수²² · 임철완²³ · 장경애²⁴ · 장성남²⁵ · 함정희⁸

=Abstract=

Clinical and Histopathological Study of Cutaneous Lymphomas in Korea

Mi-Woo Lee, M.D., Jai-Kyoung Koh, M.D., Kyung-Sool Kwon¹, M.D., Nack-In Kim², M.D., Sang-Won Kim³, M.D., Soo-Nam Kim⁴, M.D., Bang-Soon Kim⁵, M.D., You-Chan Kim⁶, M.D., Jong-Min Kim⁷, M.D., Ki-Bum Myung⁸, M.D., Jang-Kyu Park⁹, M.D., Kee-Suck Suh¹⁰, M.D., Sook-Ja Son¹¹, M.D., Eun-Sup Song¹², M.D., Kwang-Hyun Cho¹³, M.D., Baik-Kee Cho¹⁴, M.D., Chee-Won Oh¹⁵, M.D., Young-Ho Won¹⁶, M.D., Tae-Young Yoon¹⁷, M.D., Kyu-Suk Lee¹⁸, M.D., Seok-Jong Lee¹⁹, M.D., Young-Suk Lee²⁰, M.D., Won-Soo Lee²¹, M.D., Eil-Soo Lee²², M.D., Chull-Wan Ihm²³, M.D., Kyoung-Ae Jang²⁴, M.D., Sung-Nam Chang²⁵, M.D., Jeong-Hee Hahm⁸, M.D.

Department of Dermatology, University of Ulsan, Pusan National University¹, Kyung Hee University², Catholic University of Daegu School of Medicine³, Korea University⁴, S&U Clinic⁵, Dankook University⁶, Hallym University⁷, Ewha Womans University⁸, Chungnam National University⁹, Kosin Medical College¹⁰, National Medical Center¹¹, Chonju Presbyterian Medical Center¹², Seoul National University¹³, Catholic University Medical College¹⁴, Gyeongsang National University¹⁵, Chonnam National University¹⁶, Chungbuk National University¹⁷, Keimyung University¹⁸, Kyungpook National University¹⁹, Inje University²⁰, Yonsei University Wonju College of Medicine²¹, Sungkyunkwan University²², Chonbuk National University²³, Ji and Mi Clinic²⁴, Nova Clinic²⁵.

Background : The relative frequency and clinicopathologic characteristics of lymphomas vary according to geography and race. Data on the features of cutaneous lymphoma in Korea are limited.

Objective : The aim of this study was to document the relative occurrence, the clinical and histopathological features of cutaneous lymphomas in Korea.

Methods : The Korean Dermatopathology Research Group conducted a review of nationwide collection of 80 cutaneous lymphomas, diagnosed at 23 institutes over recent 3-year period. Clinical records and pathology slides of the patients were reviewed retrospectively.

서 론

〈접수:2002년 12월 6일〉

본 연구는 대한피부과학회 학술연구비로 이루어졌으며 2002년 제54차 춘계피부과 학술대회에서 구연 발표하였습니다.

교신저자 : 이미우

주소 : 138-736 서울특별시 송파구 풍납동 388-1

서울아산병원 피부과

전화 : (02)3010-3466 Fax : (02)486-7831

E-mail : miumiu@www.amc.seoul.kr

피부의 림프종은 서양에 비해 동양에서는 매우 드문 질환이나 최근 급격한 증가 추세를 보이고 있다. 한국의 한 대학 병원의 연구에 의하면 피부에 발생한 림프종의 빈도는 1973년부터 1983년까지는 전체 피부암 중에 2.0%에 불과하였으나 1984년에서 1989년까지는 전체의 6.8%,

Results and Conclusion :

1. Korea has a higher rate of T-cell lymphoma and NK/T cell lymphoma and a much lower rate of cutaneous B cell lymphoma.

2. The relative frequency of the major diagnostic group according to WHO classification was as follows : mycosis fungoides/Sezary syndrome, 42.5%; anaplastic large cell lymphoma, 19%; nasal and nasal type NK/T cell lymphoma, 15%; subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma, 11%; peripheral T cell lymphoma, unspecified, 7.5%; follicular lymphoma, 3%; marginal zone lymphoma, 1%; angioimmunoblastic lymphadenopathy, 1%.

3. Compared with Western countries, the rate of nasal and nasal-type NK/T cell lymphoma and subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma were much higher. Therefore, The EORTC classification is not effective in dealing with Korean cases of cutaneous lymphoma. We consider the principles of the WHO classification are applicable to the Korean cases of cutaneous lymphoma.

(Korean J Dermatol 2003;41(1) : 48~57)

Key Words : Cutaneous lymphoma, Korea

그리고 1990년에서 1995년까지는 그 빈도가 급격히 증가하여 18.1%를 차지하여 기저세포암, 악성 흑색종에 이어 세번째로 흔한 피부암이었다¹⁻³. 그러나 이의 다양한 임상 양상과 조직 양상 및 통일이되지 않은 분류 때문에 피부과 의사들에게 혼란을 초래하고 있고, 피부과 의사들이 피부의 림프종에 대해 많은 지식을 갖추지 않은 상태에서 그 빈도가 갑자기 증가한 느낌도 없지 않았다. 또한 비록 그 수는 증가하였다고하나 발생이 산발적이기 때문에 임상 및 병리 조직학적 소견, 그리고 예후 등에 대한 연구는 체계적으로 이루어지지 않은 상태이다. 이에 대한 피부과 학회 산하 대한피부병리 학회에서는 23개의 대학병원과 종합병원을 대상으로 피부에서 발생한 림프종의 임상 양상 및 조직학적 특징을 연구하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1998년 1월 1일부터 2000년 12월 31일까지 3년 동안 전국 23개 대학병원 및 종합병원의 피부과에서 임상 및 병리조직학적으로 피부에 발생한 림프종으로 진단한 96예를 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 환자에 대한 임상적 자료는 대한피부과학회 산하 대한피부병리 연구분과위원회에서 작성한 양식에 따라 작성된 자료를 수집하였고, 조직검사가 시행된 모든 예에서 hematoxylin-eosin (H&E) 염색조직표본을 검경하였다.

2) 임상자료 : 성별 및 연령 분포, 발생 부위, 병변의 발견부터 첫 내원까지의 기간, 병변의 수, 모양, 색, 크기, 자각 증상, 피부 이외의 증상 및 징후, 피부외 침범 여부, 임상 검사 등의 소견을 기록하였고 그 결과를 바탕으로

Ann Arbor Staging에 근거하여 병기를 결정하였고 치료 방법과 그에 따른 추적 관찰 소견을 조사하였다.

3) 조직학적 소견 : 피부병리연구 분과위원회 소속 2명의 피부과 의사가 hematoxylin-eosin(H&E) 염색조직표본을 검토하여 그 소견을 표피, 진피, 그리고 피하 지방층에 나타난 변화로 구분하여 기록하였다.

결 과

1. 기존 분류법에 의한 분류

1) WHO 분류에 의한 분류(Table 1)

피부에 발생한 림프종은 총 96예 (림프구양 구진증 5예 포함)로서, 이 중 자료의 부족으로 분류할 수 없었던 11예 및 림프구양 구진증 5를 제외시키고 80예의 림프종을 WHO 분류에 따라 구분하였다. 균상식육종이 34명, 퇴행성 대세포 림프종 15명, 비강/비강외 NK/T세포 림프종이

Table 1. Classification of 80 cases of lymphoma involving skin

(WHO classification)	
Mycosis fungoides	34
Anaplastic large cell lymphoma	15
Nasal/ nasal type NK/ T cell lymphoma	12
Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma	9
Peripheral T cell lymphoma, unspecified	6
Follicular cell lymphoma	2
Angioimmunoblastic lymphadenopathy	1
Marginal zone lymphoma	1
Total	80

12명, 피하 지방층염양 T세포 림프종이 9명, 비특이성 말초 T세포 림프종(peripheral T cell lymphoma, unspecified)이 6명, 혈관면역아세포성 림프절증(angioimmunoblastic lymphadenopathy) 1명, 변연부 림프종(marginal zone lymphoma) 1명, 여포성 림프종(follicular lymphoma)이 2명이었다. 이들의 전체적인 임상양상은 Table 2와 같았다.

2) EORTC 분류

EORTC 분류에 따라 나누어보면 균상식육종 34명, 림프종양 구진증 5명, CD30 양성 대세포 림프종 13명, CD30 음성 대세포 림프종 2명, 다형성 소형/중형세포 림프종(pleomorphic small/medium sized lymphoma) 6명, 피하 지방층염양 T세포 림프종 9명, 변연부 림프종 1명, 여포성 중앙세포 림프종(follicular center cell lymphoma) 2명이었다. 그러나 EORTC 분류에는 비강/비강외 NK/T세포 림프

종의 구분이 포함되지 않기 때문에 이 질환들을 정확히 분류할 수 없었다.

2. WHO 분류에 따른 각 질환의 임상 및 조직학적 특징

1) 균상식육종

균상식육종은 총 34명으로 전체 환자의 42.5%를 차지하는 가장 흔한 유형의 림프종이었으며 남녀비는 1.3:1 (19:15) 정도로 남자에서 약간 호발하였다. 진단시의 평균 연령은 46.3세로 다른 보고에 비해 좀 더 낮은 연령 분포를 보였으며 처음 피부 병변이 발생한 후 진단까지는 7.3년으로 길었다. 이 중 반상기가 13명, 판상기가 8명, 종양기가 8명, 홍반기가 2명이었으며, 변이형으로는 저색소형, 어련선양, 유건선양 병변이 각각 1예씩 분포하였다. 피부 외의 장기 침범으로는 림프절증이 4명, 간비종대가 1명에

Table 2. Clinical and laboratory data of 80 cases of lymphoma involving skin

	MF ¹	ALCL ²	NK/T ³	STCL ⁴	PTCL ⁵	AILD ⁶	MZL ⁷	FL ⁸
Mean age(yr)	46.9	51.5	39.9	40.8	40.8	68	33	69.0
M:F ratio	19:15	10:5	6:6	3:6	4:2	0:1	1:0	1:1
Duration of disease	7.3Y	4.6Y	7.3M	1.5Y	1.5Y	1Y	M	1.5Y
Skin disease only	29	9	4	1	3	0	1	2
Systemic involvement								
Lymphadenopathy	4	3	6	2	0	1	0	0
ENT lesion	0	0	5	0	0	0	0	0
Hepatosplenomegaly	1	5	1	1	1	0	0	0
Bone marrow	0	0	0	0	3	0	0	0
B symptoms	5	2	8	7	2	0	0	0
Laboratory findings								
Anemia	0	0	5	1	1	1	0	0
Leukopenia	0	0	0	0	1	0	0	0
Leukocytosis	0	0	4	2	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0	1	1	0	0
Pancytopenia	0	0	1	0	0	0	0	0
High LDH	7	3	8	5	3	0	0	2
OT/PT elevation	0	2	4	3	2	0	03	0
Total cases	34	15	12	9	6	1	1	2

MF¹: mycosis fungoides, ALCL²: anaplastic large cell lymphoma, NK/T³: nasal and nasal type NK/T cell lymphoma

SPTL⁴: subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, PTCL⁵: peripheral T cell lymphoma, unspecified

AILD⁶: angioimmunoblastic lymphadenopathy, MZL⁷: marginal zone lymphoma, FL⁸: follicular lymphoma

서 관찰되었다. 검사실 소견은 lactate dehydrogenase(LDH)의 수치가 7명에서 증가된 것 외에는 특이한 소견이 없었다. Ann Arbor stage에 따른 병기에서는 27예가 I기, 4예가 II기, 3예가 IV기였다. 병리 조직소견은 반상 및 판상기와 종양기가 다른 것으로 알려져 있기 때문에 반상 및 판상기 증례만을 대상으로 소견을 분석해 보면 Table 3과 같았다. 즉, 저배율에서 관찰했을 때 표피의 건선양의 극세포증과 함께 유두진피내의 태선양 세포침윤을 보이며, 이를 고배율로 관찰하면 표피기저층에 림프구가 단일로 배열되면서 표피내로 세포의 유출을 보이는 것이 가장 빈번한 소견이었다. 균상식육종의 특징인 Pautrier 미세농양은 36%에서, 유두륜(halo)에 둘러싸인 림프구는 59%에서 관찰되었다. T-세포 수용체 유전자 재배열 검사에서는 반상 및 판상의 병변을 보인 13명의 환자 중 12명에서 양성 결과 결과를 보였다. 종양기의 8명 증례 중 6명은 균상식육종의 병변이 선행하였고 2명은 선행하는 병변없이 tumor d emblee 병변으로 시작하였다. 종양기의 병리조직학적 소견은 진피와 피하지방층에 걸친 대세포의 미만성 침윤을 보였으며 이들 중 반 수에서 호산구 등 염증세포의 침윤을 보였고 3예에서는 표피친화성과 표피의 극세포증을 동반하였다. 치료는 27명의 1기 환자 중 14명

에서는 PUVA 단독요법, 1명은 RePUVA, 1명은 전자속 치료, 2명은 전자속 치료와 PUVA 요법, 1명은 항암화학 치료 단독, 2명은 PUVA와 항암화학요법, 1명은 전자속 치료와 항암화학요법, 1명은 PUVA와 인터페론, 4명은 치료를 거부하거나 추적관찰이 소실되었다. 2기의 환자 중 1명은 전자속 치료, 1명은 PUVA, 전자속 치료, 항암화학요법의 병합치료, 1명은 RePUVA, 1명은 추적관찰이 소실되었다. 4기의 3명은 모두 항암화학요법을 시행하였다. 치료 후 추적관찰이 가능한 19명 중 1명이 항암화학요법의 부작용, 1명이 균상식육종과 관계없는 다른 원인으로 사망하였고 1기 환자 중 7명이 완전 관해, 1기 환자 중 8명이 부분 관해, 2기, 4기중 환자 각각 1명이 부분 관해를 보였다.

2) 퇴행성 대세포 림프종

WHO 분류에서는 퇴행성 대세포 림프종을 전신형과 피부의 원발형으로 나누고 CD30에 대한 염색 유무로 이 질환을 세분하지는 않았다. 피부의 원발성 퇴행성 대세포 림프종은 9명이었고 전신형은 6명이었는데 전신형 중 4예는 선행하는 균상식육종에서 발생하였다. 평균 유병기간은 61개월로 긴 유병기간을 보이며, Ann Arbor stage에 따르면 8명이 1기, 5명이 2기였으며 치료 후에 림프종으로 사망한 예는 없었다. 균상식육종에서 생긴 퇴행성대세포 림프종의 경우에도 피부 병변의 호전과 악화를 반복할 뿐 전신의 침범이나 특별히 나쁜 증후를 보이는 예는

Table 3. Histological assessment of patch/plaque stage mycosis fungoides

Criteria	% Positive
Parakeratosis	41 (9/21)
Acanthosis (moderate/psoriasiform)	90 (19/21)
Spongiosis	29 (6/21)
Single basal lymphocytes	90 (19/21)
Exocytosis	95 (20/21)
Mild	52 (11/21)
Moderate/severe	41 (9/21)
Haloed lymphocytes	57 (12/21)
Pautrier's microabscess	38 (8/21)
Band-like infiltrate	76 (16/21)
Degree of lymphocyte atypia	
Slight/ moderate	82 (17/21)
Severe	19 (4/21)
Papillary dermal fibrosis	67 (14/21)
Presence of eosinophils	14 (3/21)
Dyskeratic cells	10 (2/21)

Table 4. Histopathologic findings of anaplastic large cell lymphoma

Histopathologic findings	%
Epidermis	
Acanthosis	40 (6/15)
No changes	53 (8/15)
Necrosis	7 (1/15)
Epidermotrophism	20 (3/15)
Dermis	
Diffuse infiltrates	53 (8/15)
Nodular infiltrates	27 (4/15)
Nodular and diffuse	13 (2/15)
Clear cells	47 (7/15)
Neutrophils and/or eosinophils	67 (10/15)
Mitoses	47 (7/15)
Infiltrates into SC	26 (4/15)

없었다. 피부 조직의 H&E 병리 슬라이드를 관찰했을 때는 Table 4와 같이 진피나 때로 피하 지방층까지 이르는 미만성이나 결절성의 대세포 침윤을 볼 수 있고, 반 수 정도에서는 극세포증이나 표피의 괴사와 같은 표피의 변화가 동반되었으며 20%정도에서는 표피친화성을 보였다. 진피내의 침윤한 세포들 중 반 수 정도에서는 세포질이 투명하게 보였고 67%에서는 호산구나 호염기성 세포의 침윤이 동반되었다.

3) 비강/비강의 NK/T세포 림프종(Table 5, 6)

12명의 환자가 이 질환에 속했는데 이 중 7명은 비강이나 부비강의 병변이 없이 피부에 국한되어 발생하였으며, 5명은 비강이나 부비강의 병변 발생 후 이차적으로 피부를 침범하였다. 피부에 이차적으로 발생한 환자 중 2명은 비강의 병변이 선행하였고, 2명은 피부 병변 발생과 거의 비슷한 시기에 이비인후과적 증상이 발생하였으며 1명은 피부 병변이 7개월 정도 선행하였다. 남녀비는 1:1 (각각 6명)로 남녀에서 동일하게 발생하였으며 진단까지

의 평균 유병기간은 7.3개월이었다. 피부 병변은 사지에 분포하는 결절이나 판의 형태가 가장 많았으며 이 중 4명에서는 궤양을 동반하였다. 피부과에 의뢰 당시 발열과 전신 증상 등 B 증상을 나타낸 증례는 8예였고 림프절증은 6예, 간비장비대는 1예에서 동반되었다. 검사실 이상 소견을 보이는 예도 빈번하여 5명에서 빈혈, 4명에서 백혈구 증가증, 1명에서 범혈구 감소증을 보였고 4명은 간효소치의 증가, 8명은 LDH의 상승을 보였다. 조직 슬라이드를 검경한 10예 중 진피에만 국한되어 세포 침윤을 보인 것은 4예뿐이었고 4예에서는 진피와 피하지방층의 염증을 보였으며 2예에서는 피하 지방층에만 밀집되어 있는 림프구의 침윤을 보였다. 표피의 괴사나 궤양은 3예에서 관찰되었다. 피하지방층의 침윤은 광범위한 소엽성, 괴사성 지방층염의 형태가 뚜렷하였고 진피에서는 피부 부속기 주변에 무리지어 침윤하는 양상을 보였다. 혈관 주위의 세포 침윤은 다양하게 나타나는데 혈관벽의 종창이나 괴사가 현저했던 것은 2예뿐이었고 혈관의 파괴를 보이지 않은 예도 2예가 존재하였다. 진피나 피하 조직의

Table 5. Clinical features of nasal/nasal type CD56 NK/T cell lymphoma

Age/sex	Site	Duration	Extracutaneous	Systemic symptom	Lab. (initial)	Outcome
19/M	shin buttock	18M	none	fever weight loss	leukocytosis, LDH ↑ anemia, OT/PT ↑	DWD*/33M
32/M	extremities face, trunk	12M	none	HPS [‡]	LDH ↑ anemia	DWD/9M
28/F	extremities face	4M	lymphadenopathy	HPS	anemia OT/PT ↑ LDH ↑	DWD/1M
77/M	extremities	4M	pancreas	weight loss	OT/PT, LDH	DWD/19M
54/F	thigh iliac crest	2M	lymphadenopathy	fever weight loss	pancytopenia OT/PT ↑, LDH ↑	Subclinical
38/F	extremities	12M	none	none	LDH ↑	DWD/43M
20/F	thigh, back	13M	none	none		Subclinical
42/F	face extremities	11M	lymphadenopathy splenomegaly nasal lesion	fever night sweat	anemia leukocytosis	Subclinical
38/M	thigh scrotum	3M/6M [▲]	lymphadenopathy nasal cavity	none		DWD/12M
37/M	trunk extremities	1M/7M	lymphadenopathy nasal cavity	fever	anemia, LDH ↑ leukocytosis	DWD/25M
48/M	trunk	6M/6M	nasal cavity	fever	leukocytosis	DWD/5M
46/F	nose	2M/ 2M	lymphadenopathy nasal cavity, palate	fever weight loss	LDH ↑	Subclinical

DWD*: Death with disease, HPS[‡]: hemophagocytosis syndrome, 3M/6M[▲]: Duration of skin lesion/Duration of nasal lesion

심한 괴사를 보인 예는 6예였다. 침윤한 세포는 대개 핵이 중등도이거나 작으며 과염색성을 나타내는 비전형적인 림프구였으나 3예에서는 bean-bag 세포가 관찰되었고 4예에서는 심한 핵진이 동반되어 있었다. EBV 검사를 시행한 8예 중 7예에서 양성을 보였고 NK/T 림프아세포 림프종으로 생각되었던 1예만이 음성의 결과를 보였다. T-세포 수용체 유전자 재배열 검사는 7에서 시행하였는데 모두 음성으로 단클론성을 보이는 예는 없었다.

4) 피하 지방층염 T-세포 림프종 (Table 7, 8)

9명의 피하 지방층염 T-세포 림프종의 남녀비는 1:2(3명:6명)로 여자에서 약간 호발하였다. 호발부위는 하지가 가장 빈번하였고 다음으로 상지, 체간, 안면 등에 발생하였다. 병변은 다발성의 결절이나 종양의 형태가 7예였으며 2예에서는 판의 형태였다. 유병기간은 9년간 호전, 악화의 만성적 경과를 보인 1예를 제외하고는 모두 급성의 경과를 보여 8예의 평균 유병기간은 4.7개월이었다. 피부 이외의 침범에 대해서는 2예에서 림프절증을 보였고 1예에서 간비장비대를 보였다. B 증상은 7예에서 있었으며

Table 6. Histological, Immunophenotypical, and genotypical features of cutaneous CD56+ NK/T cell lymphoma (10 cases)

Case	Infiltrates	Tumor cell Morphology	Main involve	Angiodestruction	Necrosis	EBV	TCR
19/M	diffuse	polymorphic small/medium cell	dermis, SC	moderate	severe	+	-
32/M	nodular L.P-like	polymorphic medium/large bean bag cell, dust	dermis SC	moderate	severe	+	-
28/F	L.P-like	polymorphic small/medium bean bag cell, dust	SC	none	mild	+	-
77/M	nodular L.P-like	pleomorphic small/medium cell bean bag cell	dermis, SC	mild	moderate	+	-
54/F	nodular	small-large cell, dust	dermis, SC	mild	moderate	N.D	N.D
38/F	panniculitis-like	small/medium cell	SC	mild	severe	+	-
20/F	diffuse	small/medium cell	dermis	none	none	-	-
37/M	lichenoid/nodular	medium-sized clear cell	dermis	mild	mild	+	-
48/M	nodular	medium/large, dust	dermis	mild	moderate	+	N.D
46/F	nodular	polymorphic	dermis	mild	none	N.D	N.D

N.D : Not done, L.P-like : Lobular panniculitis-like

Table 7. Clinical features of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

No	Age/Sex	Skin	Duration	Extracutaneous	B symptoms	Treatment	Outcome
1	44/M	nodule : arm, leg	9Y	lymph node	fever	CHOP ¹	recurrent
2	42/F	plaque : face	3M	none	headache	N.D ²	F/U loss
3	36/M	nodule : leg	4M	none	none	COPLEM ³	death
4	67/F	nodule : leg	9M	lymph node	feve	CHOP-Bleo ⁴	death
5	43/F	plaque : leg	1M	none	fever	CHOP, PBSCT ⁵	death
6	32/M	nodule:arm, trunk	1M	none	fever	CHOP	recurrent
7	29/F	nodule:thigh, trunk	6M	splenomegaly	fever, night sweat	N.D	death
8	33/F	tumor : arm, leg	9M	none	none	COPBLAM ⁶	remission
9	68/F	nodule:abdomen arm, leg	4M	none	fever weight loss	RT ⁷ , CVP ⁸	death

CHOP¹ : Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone, N.D² : Not done, COPLEM³ : Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Bleomycin, Prednisone, Epirubicin, CHOP-Bleo⁴ : Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone, Bleomycin, PBSCT⁵ : Peripheral blood stem cell transplantation, COPBLAM⁶ : Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Bleomycin, Prednisone, Doxorubicin, RT⁷ : Radiation therapy, CVP⁸ : Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

Table 8. Histologic features of subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma

No	Histologic pattern	Karyorrhexis	Fat necrosis	Erythrophagocytosis	Angioinvasion	Rimming of lobule	Cytology
1	L.P*-like	+	-	-	-	+	mixed
2	L.P-like	-	-	-	-	-	small,medium cells
3	L.P-like	-	-	-	-	+	small,medium cells
4	L.P-like	+	+	-	-	+	small,medium cells
5	L.P-like, dermis	-	-	-	-	-	small,medium cells
6	L.P-like, dermis	+	+	+	-	+	mixed
7	L.P-like	+	+	+	-	+	mixed
8	L.P-like, dermis	+	-	+	-	+	mixed
9	L.P-like, dermis	+	+	+	-	+	mixed

L.P*-like : lobular panniculitis-like

치료는 7예에서 복합항암요법을 시행하였는데 5예는 사망하였고 2예는 만성적인 호전, 악화의 경과를 보이고 있으며 1예는 관해를 보이고 1예는 추적관찰이 소실되었다. 피부 조직검사 소견은 모두 지방층의 밀집된 소견을 보였는데 5예는 피하 지방층에만 국한된 림프구의 침윤을 보였고 4예에서는 피하 지방층뿐 아니라 진피 하부 피부 부속기 주변에 다소의 세포 침윤을 보였다. 피하 지방층에서는 모두 소엽상 지방층염과 유사한 소견을 보였으며 거의 모든 예에서 림프구가 지방 소엽을 둘러싸는 듯한 형태(rimming)를 보이는 부분이 있었다. 5예에서는 지방층의 심한 피사를 보였고, 핵진은 6예에서 관찰되었으며 2예에서는 지방층의 일부에서 육아종성 침윤을 보이기도 하였고, 적혈구식세포증가증(erythrophagocytosis)은 4예에서 관찰되었다. 침윤하는 세포는 과염색되는 작거나 중등도 크기의 핵을 갖는 림프구가 주된 세포였으나 5예에서는 이외에 조직구, 호산구 등의 염증 세포의 침윤이 섞여 있었다.

5) 비특이성 말초 T 세포 림프종

다른 어떤 특별한 T 세포 림프종으로 분류할 수 없었던 6예가 비특이성 말초 T 세포 림프종으로 분류되었는데 남녀비는 2:1(4명:2명) 정도이고 평균 유병기간은 18.5개월이었다. 평균 연령은 40.8세였다. 피부에만 국한된 병변을 가진 증례는 3예였으며, 피부 이외의 장기를 침범한 3예는 피부 병변의 생김을 통해 림프종의 진단을 받고 조사하던 중 간비장종대 및 골수 침범 등을 발견하였다. 피부 이외의 장기를 포함한 비특이성 말초 T세포 림프종의 경우에는 체간, 안면, 사지 등의 다수의 결절인데 반해, 피부에 국한된 비특이성 말초 T세포 림프종의 3예에서는 모두 두경부에 국한된 단일 병변이었다. 피부 조직

검사상 종양성 림프구는 주로 진피의 피부 부속기 주변에 결절성으로 분포하였고 피하 지방층에는 다소 느슨하게 분포하였으나 1예는 지방층에서 소엽상 림프층염같이 밀집되어 분포하였다. 2예에서는 약간의 표피친화성이 관찰되었고 2예에서는 피부의 미란이 있었다. 침윤하는 세포는 작거나 중등도의 핵을 가진 세포로 구성되어 있었는데 2예에서는 투명세포가 많아 육아종성으로 보이기도 하였다. 1예에서는 혈관벽의 피사가 심하게 보였다. 면역조직화학 검사상 모든 예에서 CD3에 대해 양성, CD30 음성, CD4를 시행한 3예에서 모두 양성, CD56을 시행한 5예에서 모두 음성, CD5를 시행한 3예에서 음성을 보였다. EBV 검사상 3예에서 음성, 1예에서는 EBV-EBNA에 양성을 보였다. 치료를 시행한 4예 중 2예는 방사선치료, 2예는 복합화학요법을 시행하였다.

6) B 세포 림프종

2예의 여포성 림프종과 1예의 변연부 림프종이 있었는데, 2예의 여포성 림프종 중 1예는 1년간 지속된 체간의 사행상의 판이었고, 두번째 증례는 2년 전 정강이에 병변이 있어 이에 대해 항암치료와 방사선치료를 시행해 완치되었으나 상지에 재발한 판을 주소로 내원하였다. 병리 소견상 2예 모두에서 진피에서 피하 지방층에 걸쳐 있는 미만성 세포 침윤을 보였는데 이들은 피부 부속기 주변에서 좀 더 밀집되어 있었다. 구성세포는 핵이 투명하고 크며 인이 뚜렷한 세포가 대다수를 차지했다. 이들 세포는 CD20이나 CD79a에 양성을 보이고 CD30에 음성을 보였다. 면역글로불린 유전자 재배열검사에서 양성을 보였고 2예 모두 항암화학요법 및 방사선 치료로 완전 관해를 보였다. 변연부 림프종은 하안검에 소양증이 동반된 구진성 병변이었으며 피부 이외의 침범은 없었다. 조직

검사상 전층의 진피에 걸친 종양성 림프구의 침윤을 보였으며 다소의 표피친화성을 보였고 면역글로불린 유전자 재배열 검사에서 단일 클론성을 보였다.

고 찰

최근에 급격히 발전한 면역화학염색법을 이용해 림프종을 보다 정확히 분류해 보면, 림프종의 발생은 지리적인 위치, 인종에 따라 많은 차이가 있는 것으로 알려져 있으나, 기존의 연구는 유럽을 포함한 서구에 집중되어 있고, 이에 비해 한국을 포함한 동양의 연구는 부족한 형편이다. 본 연구는 전국의 23개의 대학병원과 종합병원에서 수집된 환자를 대상으로 시행된 연구로 한국인의 피부에서 발생한 림프종의 특징을 대표할 수 있으리라 생각된다.

유럽에서 1982년부터 10년간 596명을 대상으로 시행한 Burg 등⁴의 연구에서는 79.2%가 T세포, 20.8%가 B세포로 각각의 비율이 4:1정도로 발생함을 보고하였다. Willemze 등⁵의 Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group은 8년간 626명의 유럽 환자를 대상으로 분석하여 균상식육종/Sezary 증후군 52.2%, B 세포 림프종 18.8%, 그 외의 다른 림프종을 28.9%로 분류하였다. 미국의 3개 대학병원에서 시행한 최근의 연구는 균상식육종/Sezary 증후군 82.3%, 림프종양 구진증 9.4%, CD30 양성 대세포 림프종 0.9%, 말초 T세포 림프종 2.9%, B 세포 림프종 4.5%으로 분포함을 발표하였다⁶. 이에 비해 동양에서의 연구는 상대적으로 적은데, Nagasawa 등⁷에 의한 일본의 보고는 피부의 림프종을 균상식육종/Sezary 증후군 33%, 림프종양 구진증 11%, 퇴행성 대세포 림프종 27%, NK/T 세포 림프종 8%, 여포중심세포 림프종 15%, 다형성 소형/중형 T 세포 림프종(pleomorphic small/medium-sized lymphoma) 5%, 하지의 미만성 대형 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma of the leg) 1%로 분류하였다.

본 연구에서 WHO(World Health Organization) 기준에 의해 피부에 발생한 림프종을 분류해 보았을 때 T/NK세포 림프종이 차지하는 비율이 96%로 유럽(79.2-81.1%), 일본(84%)보다 높은 반면, B 세포 림프종은 현저히 낮은 비율로 발생하였다. T/NK 세포 림프종 중에서 균상 식육종이 차지하는 비율은 서구보다 낮았으나, 비강/비강의 NK/T 세포 림프종, 피하 지방층염 T-세포 림프종이 서구에 비해 월등히 높은 비율을 보였다. 비강/비강의 NK/T 세포 림프종은 서구에서는 드물며 전신적 침범을 흔히 보이기 때문에 EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer) 분류에는 포함되어 있지 않다^{5,8,9}. 따라서 비강/비강의 NK/T 세포림프종이 EORTC분류에 의하면 구성하는 종양세포의 크기에 따라 CD30 음성 대세

포 림프종, 다형성 소형/중형 T 세포 림프종으로 분류되고 있는 형편이다^{8,9}. 비강/비강의 NK/T세포 림프종은 호지킨병이나 비인두 암종에서와 같이 type II 잠복형의 EBV 감염과 관련이 있는데 동양인의 경우 EBV의 종류는 정상인에서와 같은 type A 계통인 반면, 비강/비강의 NK/T세포 림프종이 드문 서양에서는 type B 계통(면역결핍형)이 더 많은 것으로 보고되어 있다¹⁰. 피하 지방층염 T-세포 림프종이 9예(11%)로 서구나 일본에 비해 호발하였는데, 이 질환도 EORTC 분류에서는 아직 잠복적인 질환으로 구분되어 있다⁵. 서구에서보다 한국에서 빈번한 비강/비강의 NK/T세포 림프종과 피하 지방층염 T-세포 림프종은 임상적, 병리조직학적으로 서로 감별하기 어려운 경우가 많은데, 두 질환 모두 사지에 결절이나 판의 형태로 나타나며 식혈증상과 B 증상이 흔히 동반되고 조직학적으로는 소엽성 지방층염의 형태를 보이며 TIA-1(T-cell restricted intracellular antigen-1), perforin 등에 양성을 보이고 비강/비강의 NK/T 림프종 뿐 아니라 일부의 피하지방층염 T 세포 림프종에서도 CD56에 양성을 보인다는 점이다¹¹⁻¹³. 그러나 차이점으로 EBV 침윤은 비강/비강의 NK/T 세포 림프종에서 훨씬 빈번하고 진피내 혈관주위의 밀집된 림프구의 침윤이나 혈관의 파괴는 비강/비강의 NK/T 세포 림프종을 선호하는 소견이다¹¹⁻¹³. 한국에서 B 세포 림프종은 굉장히 드물어 본 연구에서도 여포성 림프종 2예, 변연부 림프종 1예에 불과하였다. 한국에서 이러한 질환이 적은 것은 B 세포 림프종의 원인 중 하나로 생각되는 *Borrelia burgorferi* 감염이 적을 뿐 아니라, B 세포 림프종과 B 세포 가성림프종의 조직소견이 매우 유사하므로 일부 증례는 가성림프종으로 진단되기 때문이라 생각된다^{14,15}. EORTC 분류에 포함된 질환 중 이번 연구에서 증례가 없었던 질환으로는 파젯트병양 망상증(pagetoid reticulosis), 육아종성 이완성 피부 증후군(granulomatous slack skin syndrome), 혈관내 대형 B세포 림프종(intravascular large B cell lymphoma), 하지의 대형 B세포 림프종(large B cell lymphoma of the leg) 등이고, 일본에서 흔한 성인 T 세포 림프종/백혈병(adult T cell lymphoma/leukemia)의 증례도 없었다.

비호지킨 림프종의 분류는 1982년 National Cancer Institute에서 Working fomulation¹⁶을 발표한 이후 많은 발전과 변화를 겪어 왔다. 1992년 제정된 EORTC 분류는 형태상으로는 동일한 림프종이 발생 위치에 따라 다른 생물학적 양상을 보이며, 특히 피부에서 발생하는 경우 림프질의 림프종과 다른 임상 양상을 보인다는 사실에 기초하여, 피부의 원발성 림프종을 위주로 임상적, 조직학적, 면역화학적, 분자유전적 소견에 기초한 분류를 시도하여 피부과 임상외에게 도움이 된다⁵. 그러나 EORTC 분류에서는 아시아 지역에 흔한 비강/비강의 NK/T 세포 림프종 및

이차성 피부 림프종을 포함하지 않을 뿐만 아니라 피부 이외의 장기에 적용하기 어려움 점이 문제로 제기되고 있다. 이에 비해 1998년 제정된 WHO 분류는 이전의 REAL 분류의 중요한 개념을 대부분 수용하면서 비강/비강외 NK/T세포 림프종을 비롯해 비교적 최근에 기술된 림프종을 포함하고 있고 병리학자와 임상가가 같은 분류를 사용할 수 있다는 장점이 있다¹⁷. 그러나 WHO 분류의 단점으로는 미만성 대형 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma), 비특이성 말초 T 세포 림프종과 같이 광범위하고 세분하지 않는 진단명을 사용함으로 피부에만 국소적으로 존재하는 림프종의 경우에도 과다한 치료를 시행할 수 있다는 점이다. 또한 WHO 분류에서는 퇴행성 대세포 림프종을 전신성과 피부의 원발성으로 나눌 뿐 CD30에 대한 염색 유무로 이를 세분하지는 않았다. 그러나 CD30의 표현은 퇴행성 대세포 림프종의 치료 및 경과, 예후에 많은 영향을 미치므로 CD30염색 유무에 따른 추가 분류가 필요하리라 생각된다¹⁸.

이상의 연구에서 한국인의 피부에 발생한 림프종을 분류하였을 때 서구에 비해 T/NK세포 림프종이 압도적으로 많았으며, 이 중 균상식육종은 다른 나라에 비해 적은 반면 비강/비강외 NK/T 세포 림프종과 피하 지방층염 T 세포 림프종이 월등히 빈번하였고, B세포 림프종은 유럽뿐 아니라 일본보다도 훨씬 적었다. 따라서 비강/비강외 NK/T 세포 림프종을 포함하지 않고, 피하 지방층염 T 세포 림프종을 잠정적 분류로 간주하는 EORTC 분류는 한국인의 피부에서 발생한 림프종을 분류하는데 한계가 있고 WHO 분류가 좀 더 적합하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. 조광현, 이유신. 피부 악성종양의 임상적 고찰. 대피지 1084;22:394-403.
2. 정진호, 조광현, 장승호, 김규환, 이유신, 함의근 등. 피부 악성종양의 통계적 고찰. 대피지 1991;34:57-68.
3. 문상은, 조광현, 황지환, 김정애, 윤재일. 피부 악성종양의 통계적 고찰 (1990년-1995년). 대피지 1998;36:7-15.
4. Burg G, Kempf W, Haeffner AC, Nestle FO, Schmid MH, Doebbeling U, et al. Cutaneous lymphoma. Curr Probl Dermatol 1997;9:137-204.
5. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood 1997;90:354-371.
6. Zackheim HS, Vonderheis EC, Ramsay DL, LeBoit PE, Rothfleisch J, Kashani-Sabet M. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. J Am Acad Dermatol 2000;43:793-796.
7. Nagasawa T, Miwa H, Nakatsuka S, Itami S, Yoshikawa K, Aozasa K. Characteristics of cutaneous lymphomas in Osaka, Japan(1988-1999) based on the European Organization for Research and Treatment of Cancer classification. Am J Dermatopathol 2000;22:510-514.
8. Chan JKC, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WYW, Chan CH, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: A clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. Blood 1997;89:4501-4513.
9. Jaffe ES, Chan JKC, Su JJ, Frizzera G, Mori S, Feller AC, et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas, definition, differential diagnosis, and epidemiology. Am J Surg Pathol 1996;20:103-111.
10. Huh JR, Cho KH, Heo DA, Kim JE, Kim CW. Detection of Epstein-Barr virus in Korean peripheral T-cell lymphoma. Am J Hematol 1999;60:205-214.
11. Salhany KE, Macon WR, Choi JK, Elenitsas R, Lessin SR, Felgar RE, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. Am J Surg Pathol 1998;22:881-893.
12. Mehregan DA, Su WPD, Kurtin PJ. Subcutaneous T-cell lymphoma: A clinical, histopathologic, and immunohistochemical study of six cases. J Cutan Pathol 1994;21:110-117.
13. Kumar S, Krenacs L, Medeiros J, Elenitoba-Johnson KSJ, Greiner TC, Sorbara L, et al. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes. Hum Pathol 1998;29:397-403.
14. Garbe C, Stein H, Dienenmann D, Orfanos CE. Borrelia burgdorferi-associated cutaneous B cell lymphomas: clinical and immunohistologic characterization of four cases. J Am Acad Dermatol 1991;24:584-590.
15. Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H. Infection by Borrelia burgdorferi and cutaneous B-cell lymphomas. J Cutan Pathol 1997;24:457-461.
16. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage.

Cancer 1982;49:2112-2135.

17. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The world health organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting, Airlie house, Virginia, No

vember 1997. Histopathol 2000;36:69-87.

18. Vergier B, Beylot-Barry M, Pulford K, Michel P, Bosq J, Muret A, et al. Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders. Am J Surg Pathol 1998;22:1192-1202.