

## 간이식 환자에서 발생한 Epstein-Barr 바이러스 관련 미만성거대B세포림프종 1예

한승현<sup>1</sup> · 정현주<sup>1</sup> · 박준은<sup>1</sup> · 한재호<sup>2</sup>

아주대학교 의과대학 <sup>1</sup>소아과학교실, <sup>2</sup>병리학교실

### Diffuse Large B Cell Lymphoma Associated with Epstein-Barr Virus Infection in a Liver Transplanted Child

Seung Hyon Han, M.D.<sup>1</sup>, Hyun Joo Jung, M.D.<sup>1</sup>, Jun Eun Park, M.D.<sup>1</sup> and Jae Ho Han, M.D.<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Pediatrics, <sup>2</sup>Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

We report a case of 13 years old male patient. He was diagnosed as glycogen storage disease Ib at 6 month age, and received cadaver donor liver transplantation at 2 years and 4 months. He underwent immunosuppression for 9 years with several immunosuppressants including tacrolimus. Then he visited hospital for gum swelling and showed multiple malignancy suspicious lesions at nasal cavity, maxilla, mandibula, frontal bone, temporal bone, C1 and C2 spines, and several submandibular lymph nodes at radiologic study. Biopsy was done at oral cavity lesion, and histologically diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma. The tissue specimen showed positivity in Epstein-Barr virus polymerase chain reaction (PCR). After diagnosis, the patient stopped all immunosuppressive agents and received 9 cycles of CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisolone) chemotherapy for 8 months, then the patient achieved radiologic remission state, and being well without any signs of recurrence for two years of follow up.

**Key Words:** Epstein-Barr virus, Lymphoma, Large B-cell, Diffuse, Liver transplantation

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580  
**Clin Pediatr Hematol Oncol**  
**2012;19:114~7**

Received on April 18, 2012  
Revised on June 4, 2012  
Accepted on August 17, 2012

책임저자: 박 준 은  
경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지  
아주대학교병원 소아청소년과,  
443-721  
Tel: 031-219-5610  
Fax: 031-219-5919  
E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

## 서 론

Epstein-Barr 바이러스는 전세계적으로 인구의 90% 이상이 일생 동안 감염을 경험하며 한국에서도 성인의 약 95% 이상에서 항체가 있는 흔한 바이러스로서 림프종을 포함한 다양한 림프증식성질환을 일으킨다. Epstein-Barr 바이러스가 림프증식성질환을 일으키는 데는 숙주 면역체계의 기능저하 및 기능 이상이 주요한 역할을 한다고 알려져 있다[1]. 면역저하 상태 외에도 Epstein-Barr 바이러스가 초감염 되었을 경우에 종양성질환을 더 잘 일으키므로 흔히 면역 저하 상태를 경험하게

되는 종양환자, 그 중에서도 초감염이 되기 쉬운 소아환자에서 잘 일어난다. 특히 1980년대 중반 이후의 항암제 및 면역억제제의 발달과 이식에 대한 이해의 증진 등으로 이식 거부반응의 유병률이 줄고 종양환자의 장기 생존율이 크게 향상되면서 이식 후 면역 억제된 환자에서 주로 발생하는 이식후림프증식질환(posttransplantation lymphoproliferative disorder, PTLD)의 유병률 역시 증가하고 있으며, 그 중에서도 소아에서의 유병률이 더 높다[2].

따라서 소아청소년과 영역에서 Epstein-Barr 바이러스와 연관된 림프증식성질환 및 PTLD의 이해와 치료는 중요하지만 아직은 연구 및 이해가 부족하다. 이에 저자들은 간 이식을

시행 받고 면역억제제를 복용중인 환자에서 발생한 Epstein-Barr 바이러스 양성 미만성거대B세포림프종(Diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)을 면역억제제의 감량 및 CHOP 복합 항암요법으로 성공적으로 치료한 증례를 정리하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환자:** 13세, 남자

**주소:** 치아 흔들림 및 잇몸의 부기

**현 병력 및 과거력:** 생후 6개월 경에 글리코겐축적질환 I형으로 진단을 받고 2세 4개월 때 사체 간 이식을 시행 받고 prednisolone과 cyclosporin을 약 6년간 복용하였고, 이식 후 4년 6개월 지나 azathioprine을 추가하여 약 2년간 복용하였으며, 이후 기존의 약제는 stop하고 tacrolimus (4 mg, 1일)로 변경하여 3년 가량 복용하면서 감량(2 mg, 1일)하던 중, 이식 후 9년 6개월 지났을 때 치아 흔들림 및 잇몸의 부기를 주소로 내원하였다.

**진찰소견:** 다수의 악하림프절이 촉지되었고 편도 비대는 없으나 치아가 흔들리고 잇몸의 부기가 관찰되었다. 심 잡음 없이 폐 음은 깨끗하였고 간과 비장은 만져지지 않았다.

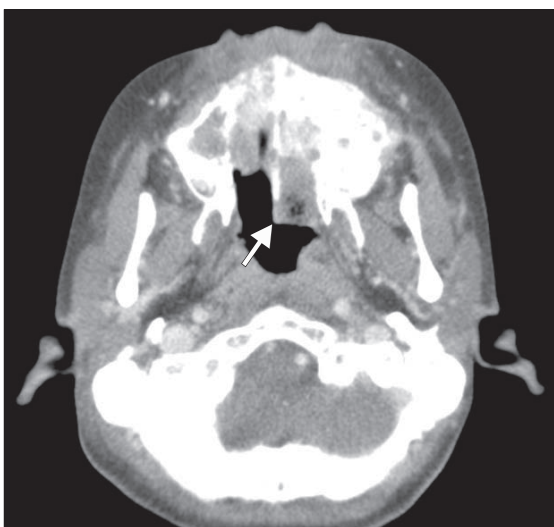
**검사소견:** 혈액검사상에서 백혈구 2,500/ $\mu$ L, 혈색소 10.1 g/dL, 혈소판 144,000/ $\mu$ L, 혈청 BUN 18 mg/dL, 혈청 Creatinine 0.8 mg/dL, 혈청 ALT 35 IU/L, 혈청 AST 39 IU/L, 혈청 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, 혈청 ALP 284 IU/L, 혈청 LDH

190 IU/L, EBV early antigen IgM 및 IgG 양성, nuclear antigen IgG 양성, EBV VCA IgG 양성 및 EBV VCA IgM 음성, serum EBV PCR 정성 검사에서 양성 소견 보였다. 간 이식 전에 Epstein-Barr 바이러스에 대한 검사는 시행하지 않았었다.

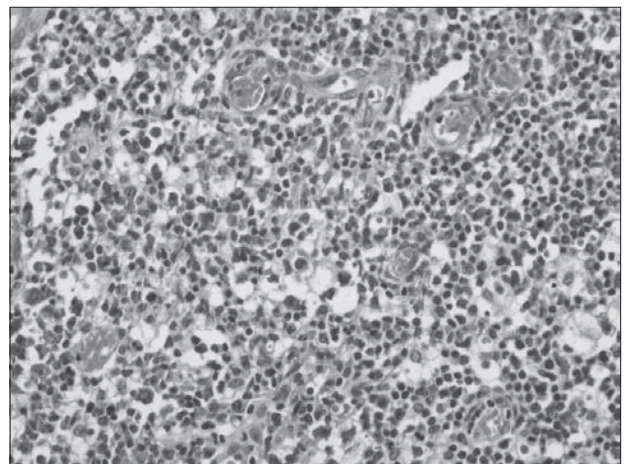
**임상경과 및 치료:** 영상학 검사상(Fig. 1) 비강, 상악골 및 하악골, 두개골의 전두골 및 측두골, 척추 뼈의 C1 및 C2, 그리고 다수의 악하림프절에 악성종양이 의심되어 구강 내에서 시행한 조직검사 결과에서, EBV in situ hybridization에 양성 소견을 보이고, CD20은 양성인면서 CD3에는 음성인 림프종 세포로 구성된 DLBCL로 진단되었다(Fig. 2). 진단 후 환자는 면역억제제는 중단하였고 8개월에 걸쳐 CHOP 복합 항암요법(cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>, 1일; adriamycin 40 mg/m<sup>2</sup>, 1일; vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup>, 1일; prednisolone 40 mg/m<sup>2</sup>, 5일)을 9차례 시행하여 영상학적인 관해 상태 획득한 이후 현재까지 2년 간 추적관찰 중이며 재발의 증거 없이 지내고 있다. Acyclovir는 사용하지 않았고 치료 후에 혈청 EBV VCA IgM은 지속적으로 음성소견 보이고 있다. 양성이었던 혈청 EBV PCR정성검사는 항암화학요법 시작 한 뒤 3개월 후 추적관찰 시 음성으로 전환되어 유지되고 있으며 혈청 EBV PCR 정량검사에서는 검출 가능한 수준 미만으로 낮다는 결과를 확인하였다.

## 고 찰

EBV는 숙주의 B 세포 및 T 세포에 감염을 일으켜 다양한



**Fig. 1.** CT scan showing soft tissue mass (arrow) with extensive bone destruction involving nasal cavity, maxillary sinus and maxilla.



**Fig. 2.** High power view of oral cavity mass biopsy showed diffuse proliferation of atypical large pleomorphic lymphoid cells (Hematoxylin-Eosin stain,  $\times 400$ ).

종양유발성을 나타낸다. 정상 면역 상태에서 나타나는 EBV 특이 CD8 세포독성 T 림프구의 기능이 면역억제 상태에서는 억제되어 결과적으로 EBV에 감염된 B 세포의 과도한 증식을 초래하는데, 이런 과증식은 EBV에 초감염인 경우에 더 잘 발생한다[3]. EBV의 감염과 관련하여 나타나는 증식성질환은 대부분 양성질환이지만 일부는 악성림프증식성질환으로 진행하기도 한다. 이러한 악성림프증식성질환 중 DLBCL는 흔한 비호지킨림프종 중 하나로 미국의 전체 악성림프종의 31%에 달하며, 소아에서는 버킷림프종에 비해 적으나 성인에서는 NK/T세포림프종과 더불어 흔한 림프종 중 하나로 항암치료에 반응이 좋은 것으로 알려져 있어 척수강 내 항암을 포함한 복합 전신항암요법으로 치료한다[2,4].

EBV 감염자에게서 DLBCL의 발생은 감염자의 면역체계가 주요한 역할을 하는데 장기 이식환자, HIV 감염환자, 자가면역질환자, 일차성면역결핍환자 등에서 주로 발생한다. 이외에도 고령에 의한 T 세포의 기능저하에 의해 발생하는 EBV양성 DLBCL 환자군이 2007년 WHO에 의해 공식적으로 독립된 질환군으로 인정받고 'Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly', 또는 'age-related EBV-associated lymphoproliferative disorder'라고 현재 불리고 있다 [5].

장기 이식 후 면역이 저하된 상태에서 림프구의 과도한 증식으로 인해 발생하는 림프증식성질환군을 일컫는 진단명으로 PTLD가 있다. PTLD는 90% 이상의 환자가 EBV와 연관되어 발생한다고 알려져 있으며 DLBCL로 발현되는 경우가 가장 흔하다. 소아의 경우 성인에 비해 PTLD의 발생률이 4배 가량 높은데 이는 EBV의 초감염에서 PTLD의 발병이 더 흔하기 때문으로 생각된다[5].

본 증례는 간이식 후에 발생한 PTLD일수도 있고 면역억제 치료중에 발생한 원발성DLBCL일수도 있다고 생각한다. 간이식 후에 발생한 PTLD에 합당한 소견으로는 원발성DLBCL의 경우 EBV 양성율이 상대적으로 낮다고 알려져 있으나 환자의 경우는 EBV 양성 소견을 보였다. 2008년 조 등에 의해 발표된 연구에 따르면 1994년에서 2005년에 사이 전 연령대에 걸쳐서 진단된 743명의 악성림프종 환자들 중에서 EBV 양성율을 보이는 경우는 23%에 달하였으나 DLBCL 환자군으로 국한한 경우의 EBV 양성율은 7.5%였고, 소아청소년 연령의 DLBCL환자로 국한할 경우의 EBV 양성율은 11%였다[6]. 또 다른 한국과 일본에서의 다른 연구에서는 DLBCL 환자군에서 9% 정도의 EBV 양성율을 보였다[7,8]. 서양권에서의 DLBCL 환자의 EBV 양성율은 상대적으로 더 낮게 보고되는데 연구마다 차이는 있으나 2010년 258명을 대상으로 한 연구에

서는 3.9%의 양성율을 보였다[9]. 반면, PTLD의 경우는 90% 이상에서 EBV 감염과 연관이 있다고 알려져 있다[10].

또 하나 PTLD에 합당한 소견으로는 조직학적 진단인 DLBCL은 전세계적으로 흔한 악성림프종이긴 하나 환자 나이 대에서는 흔치 않다는 점이다. 앞서 언급한 조 등에 의한 연구에서 악성림프종 환자들 중에서 DLBCL 환자는 387명으로 가장 흔한 악성림프종으로 나타났으나 DLBCL 환자 중에 소아청소년 연령 환자는 9명이었다[6]. PTLD에서는 DLBCL가 가장 흔한 악성 발현인 것으로 알려져 있으며 특히 EBV에 초감염된 소아에서는 25-50배까지도 PTLD의 발생이 많다고 보고된다 [10]. 이상의 소견으로 환자의 진단은 간이식 후에 발생한 PTLD로 생각되었다.

그러나 환자의 진단이 원발성DLBCL일 가능성을 배제할 수 없는 이유도 있다. 그것은 이식 후 발병까지 걸린 시간이 상대적으로 길었다는 것이다. 일반적으로 알려진 PTLD의 발생 시점은 90% 이상이 이식 후 5년 이내이지만 본 증례의 경우에는 이식 후 9년이 지나 발생하였다[11]. 이에 관련하여 환자가 EBV에 감염된 시기를 확인하여 DLBCL의 발병과의 시간적 간격을 파악하는 것이 도움이 될 것으로 생각되었지만 아쉽게도 발병 이전에 EBV에 대한 진단적 검사는 시행하지 않았었다. 결국 저자들은 본 환자를 PTLD에 더 합당하다고 생각하고 그에 준하는 치료를 하기로 하였다.

PTLD는 이식 기술의 발전과 더불어 짧은 기간 내에 많은 이해의 증진을 이뤄냈으며 현재도 최신 치료법의 시도가 임상에서 시도되고 있다. PTLD의 예방을 위해 소아와 같은 고위험군 환자에서 특히 이식 초기에 EBV 감염선별검사의 정기적 시행이 도움이 될 수 있으며[12] EBV 백신 접종 역시 효과가 있다는 여러 보고가 있다[13]. PTLD가 발병된 이후의 치료 전략은 우선적으로 환자의 면역력을 증진시키는 방향으로 면역억제제의 감량이나 인터페론 알파의 투여, 공여자의 EBV 특이 세포독성 T림프구의 투여, 항-CD 20 항체의 투여 등이 이에 해당된다. Acyclovir나 gancyclovir같은 항바이러스제가 예방 및 초기 질환에서 바이러스 증식 억제를 위해 사용되었으나 단일 치료로는 효과적이지 못하며 이미 EBV 계능을 가지고 있는 잠복기의 EBV에 감염된 B세포를 제거시키진 못한다 [14]. 면역력을 증진시키는 치료법들로 실패했거나 악성종양으로 진행된 PTLD의 경우 anthracycline 계열 약제에 기초한 복합항암요법(CHOP: cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone)이 효과적임을 보고한 연구들이 있다 [15]. 저자들은 본 증례의 환자가 원발성DLBCL보다는 PTLD라고 생각하였기 때문에 면역억제제의 중단과 복합항암요법을 시행하였고 관해를 얻었다.

본 증례는 글리코겐축적질환 I형으로 간이식을 시행 받은 환자에서 간이식 후 면역억제제를 복용하던 중에 이식 후 9년이 지나 발생한 EBV양성DLBCL를 PTLD로 진단하고 면역억제제의 중단과 CHOP복합항암요법을 통해 혈청학적으로 EBV의 음전을 확인하고 영상학적인 완전관해를 획득한 성공적인 치료 사례이므로 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Yeon GM, Kwon KA, Kwak JW, Park SS, Park JH, Lim YT. A case of chronic active Epstein-Barr virus infection progressed to peripheral T-cell lymphoma of lung. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2009;16:145-50.
2. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg* 2002;236:429-36.
3. Morales D, Beltran B, De Mendoza FH, et al. Epstein-Barr virus as a prognostic factor in de novo nodal diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51:66-72.
4. Armitage JO. The changing classification of non-Hodgkin's lymphomas. *CA Cancer J Clin* 1997;47:323-5.
5. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol* 2003;27:16-26.
6. Cho EY, Kim KH, Kim WS, Yoo KH, Koo HH, Ko YH. The spectrum of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in Korea: incidence of disease entities by age groups. *J Korean Med Sci* 2008;23:185-92.
7. Park S, Lee J, Ko YH, et al. The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007;110:972-8.
8. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res* 2007;13:5124-32.
9. Hoeller S, Tzankov A, Pileri SA, Went P, Dirnhofer S. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients is rare in Western populations. *Hum Pathol* 2010;41:352-7.
10. Boubenider S, Hiesse C, Goupy C, Kriaa F, Marchand S, Charpentier B. Incidence and consequences of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Nephrol* 1997;10:136-45.
11. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, Holmes EW, Reddy V. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant* 1996;10:248-55.
12. Srivastava T, Zwick DL, Rothberg PG, Warady BA. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1999;13:748-54.
13. Shroff R, Trompeter R, Cubitt D, Thaker U, Rees L. Epstein-Barr virus monitoring in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2002;17:770-5.
14. Svoboda J, Kotloff R, Tsai DE. Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Transpl Int* 2006;19:259-69.
15. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-8.