

림프종 환자에서 리툽시맙 치료 후에 발생한 저감마글로불린혈증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

노현진 · 공봉한 · 김영신 · 정윤화 · 우인숙 · 한치화

A Case of Prolonged Hypogammaglobulinemia after Rituximab-Containing Chemotherapy in a Patient with Lymphoma

Hyun Jin Noh, Bong Han Gong, Young Sin Kim, Yun Hwa Jung, In Sook Woo, and Chi Wha Han

Departments of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, is an effective target agent against the B lymphocytes in B-cell lymphoid malignancies and various lymphoproliferative diseases. Moreover, the toxicity of rituximab is less severe than that of conventional cytotoxic agents, which has promoted the widespread application of rituximab in the treatment of B-cell lymphoma. However, depletion of B lymphocytes by rituximab, which leads to secondary hypogammaglobulinemia, can cause deterioration of humoral immunity. Although immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation is known to prevent prolonged hypogammaglobulinemia, very few cases of long-standing hypogammaglobulinemia have been reported. We report herein a case of prolonged hypogammaglobulinemia after rituximab-containing chemotherapy and splenectomy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma and discuss the clinical significance and pathogenetic mechanism of this phenomenon with a literature review. (Korean J Med 2014;87:357-362)

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma; Rituximab; IgG deficiency

서 론

범B세포 표지자인 CD20에 대한 단클론성 항체인 rituximab은 glivec과 더불어 항암 표적 치료의 새로운 지평을 열었으며 림프종 치료의 획기적인 발전을 가져온 약제이다.

Rituximab이 표적치료제로서 다른 재래식 항암제와 구별되는 장점 중 하나는 표지자를 갖지 않는 세포에 대한 직접적인 피해가 없어 골수억제 효과가 없으며 그 결과 호중구 감소증에 동반되어 발생하기 쉬운 기회감염으로 인한 치료 합병증을 줄일 수 있다는 점이다. 다만 B세포를 표적으로 하

Received: 2013. 2. 25

Revised: 2013. 3. 6

Accepted: 2013. 11. 11

Correspondence to Chi Wha Han, M.D.

Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 10, 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-2428, Fax: +82-2-780-3132, E-mail: cwahan@unitel.co.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

기 때문에 항체매개 면역기능의 저하를 가져올 수 있을 것으로 추측할 수 있으나 이 또한 기억 형질세포는 CD20을 표현하지 않아 rituximab의 작용을 피할 수 있으며 치료가 끝난 후 B세포가 골수로부터 재생되므로 결국 임상적으로 크게 영향을 미치지 않는 것이라 하는 것이 기존의 이론이었다. 저자들은 골수를 침범한 B세포림프종으로 rituximab이 포함된 항암요법과 비장 절제술을 시행한 후 2년 이상의 추적 기간 동안 지속적인 저감마글로블린혈증을 보였던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 57세 여자

주 소: 저감마글로블린혈증

현병력: 2010년 6월 범혈구감소증을 주소로 타 병원에 내원하여 시행한 골수 검사상 중간크기의 비정형 림프세포의 침윤이 관찰되고 면역조직화학 염색에서 CD5, CD20, CD79a가 양성을 보였으나 CD10, CD23, cyclin D1은 음성 소견을 보여 B세포림프종의 골수 내 침범 가능성을 염두에 두고 항암치료 위해 본원으로 전원된 환자로 PET CT 검사에서 비장 문부의 림프절 외에 FDG 섭취의 증가나 종대가 발견되지 않고 위내시경 검사에서 이상 소견이 발견되지 않아 비장B세포변연부림프종으로 진단하였다. 이후 환자는 심한 비장

비대와 중증의 용혈성 빈혈 소견이 관찰되어 고용량 스테로이드와 면역글로블린 정주 치료를 시행하였지만 호전되지 않아 복강경하 비장 절제술을 시행하였다(Fig. 1). 하지만 절제된 비장의 조직 검사 소견에서는 림프종 세포 침윤의 증거를 찾을 수 없었으며 골수 검사의 면역조직화학 염색 소견과 임상 소견으로 더 이상의 조직학적 분류가 어려웠으나 만성림프구성 백혈병이나 외투세포림프종보다는 변연부 림프종의 가능성이 크다고 판단하여 rituximab을 포함한 복합 항암요법을 시행하기로 결정하였다. 환자는 R-CVP (rituximab 375 mg/m², cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² 이상 D1, prednisone 60 mg/m² D1-D5 3주 간격) 항암 치료를 6차례 시행 후 완전 관해 상태로 재발의 증거 없이 외래 경과 관찰 중이나 지속적인 저감마글로블린혈증이 발견되어 면역글로블린 투여를 위해 내원하였다.

과거력: B세포림프종으로 R-CVP를 6차례 시행함.

중증의 용혈성 빈혈로 복강경하 비장 절제술 시행함.

당뇨(7년 전 진단 후 경구용 혈당 강하제 복용 중)

사회력: 없음.

가족력: 없음.

신체 검사 소견: 신장 158 cm, 체중 63 kg, 내원 시 혈압은 110/55 mmHg, 맥박 및 호흡은 93회/분, 20회/분이었으며, 체온은 37.3°C였다. 전신 및 결막은 창백하였고 공막 황달은 없었으며 경부 및 액와부의 임파선 비대는 없었다. 흉부 청

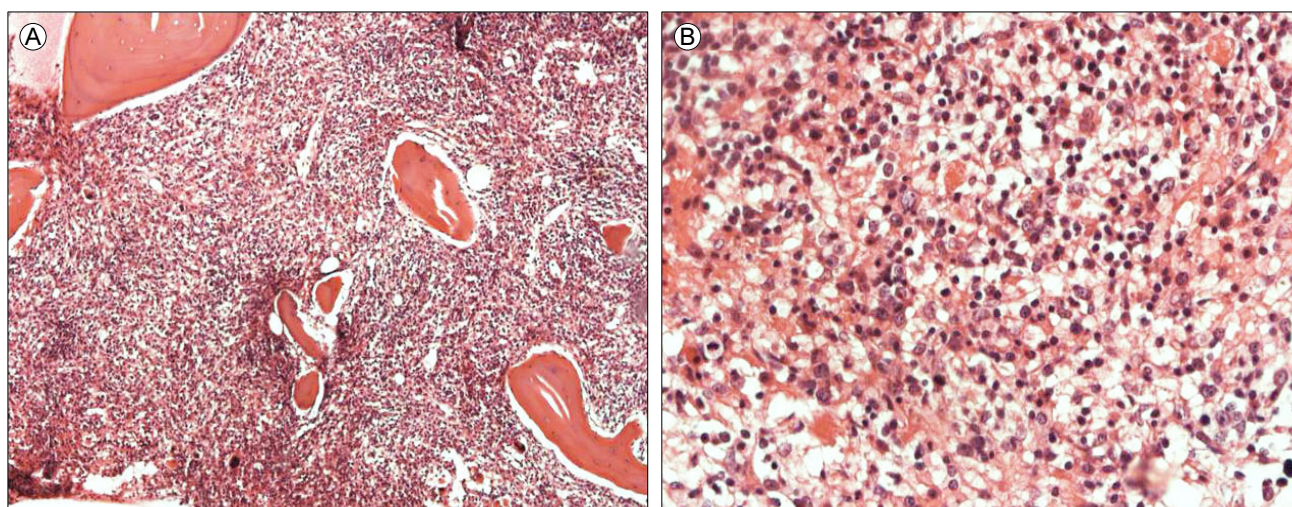


Figure 1. (A) Examination of a bone marrow biopsy specimen reveals diffusely infiltrating lymphoid cells with 100% cellularity (hematoxylin and eosin stain, $\times 100$). (B) The infiltrating atypical lymphoid cells are medium in size with clumped nuclei (hematoxylin and eosin, $\times 400$).

진 소견상 특이소견은 없었으며 복부는 부드러웠고 압통은 없었으나 과거 비장 절제술 반흔이 관찰되었다.

검사실 소견: 일반 혈액 검사에서 혈색소 15.4 g/dL, 헤마토크리트 46.1%, 평균 적혈구용적 94.7 fL, 평균 적혈구혈색소 농도 33.4%, 혈소판 323,000/mm³, 백혈구 7,760/mm³로 정상 소견을 보였다. 생화학 검사 및 면역 화학 검사에서 젖산탈수화효소(LDH) 484 IU/L, 알칼리포스파타아제(ALP) 281 IU/L, AST (aspartate transaminase) 30 IU/L, ALT (alanine transaminase) 57 IU/L로 정도의 ALT, 젖산화탈수효소 상승 외에 특이소견 없었으나 혈청 내 면역글로불린 G가 488 mg/dL (700-1,600 mg/dL)로 감소된 소견이 관찰되었다.

치료 및 경과: 환자는 2010년 림프종 진단 당시 혈색소 4.0 g/dL, 헤마토크리트 11.7%로 심한 빈혈 소견을 보였고 haptoglobin이 2.6 mg/dL로 감소되어 있었으며 총 빌리루빈

이 1.97 mg/dL, 직접 빌리루빈이 0.42 mg/dL로 간접 빌리루빈 증가 소견을 보였다. 또한 젖산화탈수효소가 1,390 IU/L로 증가 소견을 보여 용혈성 빈혈로 의심하였고 간 스캔을 시행한 결과 현저한 비장 비대와 함께 방사성동위원소의 비장 섭취가 뚜렷하게 증가해 있었다(Fig. 2). 자가면역혈청 검사에서는 항핵항체가 음성이었으며 직접 및 간접 콕스 검사는 모두 음성을 보였다. C3, C4는 46.3 mg/dL, 4.0 mg/dL로 감소되어 있었다.

환자는 고용량의 스테로이드와 면역글로불린 정주 치료에 반응하지 않고 지속적인 수혈에도 불구하고 빈혈이 심화되어 비장 절제술을 시행하였다. 이후 골수침범을 동반한 B세포 림프종에 대해 R-CVP 치료를 시행하였고 환자는 점차 범혈구감소증이 호전되어 6차 치료 후에는 일반 혈액 검사 소견이 정상으로 회복되었으며 반응평가를 위해 시행한 골수 검사에서도 림프종의 침범은 관찰되지 않아 완전 관해 판정을 받았다. 환자는 2차 항암 치료 예정일에 발열이 있어 시행한 혈액 배양 검사에서 포도상구균 균혈증이 확인되어 항생제 치료 후 회복되었다. 당시 환자의 호중구 수는 정상이었으며 면역 혈청 검사에서 혈청 내 면역글로불린 G가 361 mg/dL (700-1,600 mg/dL)로 감소되어 있어 외래에서 주기적인 측정을 시행하였고 기회감염의 기왕력은 없어 예방적 항생제는 투약하지 않았다. 환자는 관해 후에도 말초 혈액 내 림프구 수는 정상인데 반해 2년 이상 저감마글로불린혈증이 회복 없이 지속되고 반복되는 부비동염을 호소하여 6주 간격으로 400 mg/kg의 용량으로 면역글로불린 정주 요법을 시행하였다(Fig. 3).

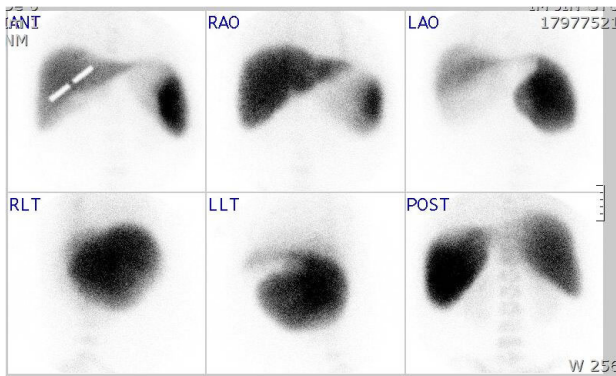


Figure 2. Liver colloid scan shows splenomegaly and increased uptake of radiocolloid in the spleen.

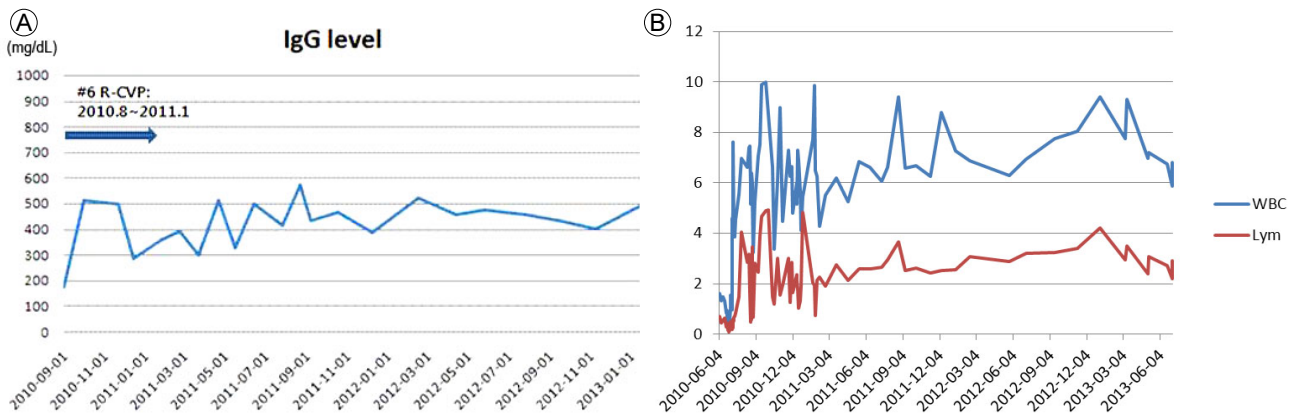


Figure 3. (A) Evaluation of serum IgG levels throughout the patient's clinical course shows prolonged hypogammaglobulinemia G after completion of rituximab-containing chemotherapy (2011.1). (B) White blood cell and lymphocyte counts show insidious recovery after R-CHOP chemotherapy.

고 찰

1997년 범B세포 표지자인 CD20에 대한 단클론성 항체인 rituximab이 림프종의 치료에 처음 도입된 이후 CD20을 표현하는 B세포만을 선택적으로 제거하는 작용기전을 통해 rituximab은 B세포 림프종의 치료 반응을 및 생존율에 있어서 획기적인 발전을 가져왔다. 이후 rituximab은 B세포 림프종 외에 자가 면역 질환이나 림프계 증식 질환의 치료에도 점차 확대되어 사용되고 있으며 비교적 다른 면역억제 치료나 항암 치료에 비해 부작용이 많지 않은 것으로 알려져 있어서 점차 사용되는 질환의 범위나 사용 기간도 증가할 것으로 기대된다. 일반적으로 rituximab 치료 후에 일시적으로 말초 혈액에서의 B세포 분획의 감소는 충분히 예측할 수 있다. 그러나 CD20을 표현하지 않는 조혈모세포는 여전히 존재하므로 보통 치료가 종료된 후 6-9개월에는 B세포 분획의 재구성이 일어나고 항체를 생산하는 역할을 하는 형질세포의 경우에도 CD20을 표현하지 않으므로 항체매개성 면역저하 효과도 크지 않은 것으로 알려져 있으며 실제로 rituximab 치료 후 저감마글로불린혈증은 단지 10% 내외로만 발생하는 것으로 보고되고 있다[1]. 그러나 정확한 B세포 분획의 회복 시기 및 저감마글로불린혈증이 발생하는 경우의 원인과 기전에 대해서는 아직까지 명확히 알려진 바 없다. 다만 일부에서 고강도 항암 치료가 병합된 경우나 인체 면역결핍바이러스 관련 림프종의 경우 등에서 지속되는 저감마글로불린혈증이 발생한 예들이 증례 보고 형식으로 발표된 정도이다. Rituximab이 점차 다양한 질환의 치료에 이용되고 림프종 치료에서도 rituximab 유지요법의 유용성이 인정되는 등 치료 기간 또한 증가되는 추세에 있기 때문에 저감마글로불린혈증은 rituximab의 장기 합병증의 원인으로 고려되어야 하며 그로 인한 임상적인 영향과 발생 기전에 대해 생각해 볼 필요가 있다. Anolik 등[2]은 rituximab 투여 후의 B세포의 회복과정을 연구하기 위하여 시간에 따른 B세포 표현형을 분석하였는데, 최초 말초 혈액에서 B세포가 고갈된 후에 복원되는 과정에서 일정 기간 동안 과도기 B세포가 증가되고 기억 B세포가 감소된 것을 보고하였다. 이러한 현상은 일찍이 조혈모세포이식 수혜자의 면역회복 과정에서 동일하게 관찰되었으며 체성과변이의 결핍, 지연된 개별형 전환, 배증심 반응의 저하가 원인기전으로 제기되었다[3]. 즉, B세포의 고갈 후 B세포가 회복되는 과정에는 단

순히 골수에서 B세포가 생성되는데 걸리는 시간 외에 분화 과정에서의 방해요인이 체액성면역 회복의 지연에 영향을 준다는 것이다. 또한 이같이 배증심 반응의 저하를 가져오는 원인으로 조건화요법이 이차 림프기관의 여포수지상세포의 조직 구성망을 와해시키기 때문으로 설명하였다. 이후 Hicks 등[4]은 자가조혈모세포이식 후 rituximab 유지 치료를 받는 환자에서 혈청 내 면역글로불린을 측정된 결과 일반적으로 조혈모세포이식 환자에서 7-9개월 후 면역글로불린 G가 회복되는데 반하여 대부분의 환자가 2년 이상의 추적관찰 기간 동안 면역글로불린의 저하를 보였음을 보고하였다. 뒤이어 조혈모세포이식을 받지 않고 rituximab이 포함된 항암 치료만 시행한 환자에서도 림프구 아형 분석을 통한 면역 재구성 과정에 대한 연구가 보고되었는데, 첫 치료 후부터 말초 혈액에서 CD19+, CD20+ 세포는 거의 완전히 소멸되었고 치료 후 6개월이 지난 시점에서부터 다시 관찰되기 시작하였으며 B세포가 정상 수준으로 회복되는 데는 1년이 소요되었고 면역글로불린과 CD4 T세포가 회복되는 데는 2년 정도가 소요되었다[5]. 흥미로운 점은 조혈모세포이식 환자에서와 마찬가지로 B세포 수가 정상화된 시점에서도 면역글로불린이 정상화되지 않았다는 점과 단순 조혈모세포이식의 경우보다 오히려 회복이 더디다는 점이다. 이는 회복시점의 말초 혈액에서 관찰되는 B세포의 표면항원 중 CD38과 CD24가 고강도로 표현되고 있어 아직 배증심반응을 거치지 않은 미성숙한 미경험 세포가 대부분이라는 사실로 미루어 볼 때 B세포 분화장애로 인한 현상으로 추측할 수 있다[6]. 이러한 현상의 원인 중 하나로 지목되는 기전으로 CD40, CD80 같은 동시자극분자의 하향조절을 들 수 있는데, 협력 T세포의 CD40L, CD28은 B세포의 CD40, CD80을 통해 동시자극신호를 보내 미경험 B세포가 배증심반응을 거쳐 기억 B세포나 형질세포로 분화하는 데 매우 중요한 역할을 하며 기억 B세포의 생존에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그런데 Mitsufumi Nishio 등에 따르면 rituximab은 B세포의 CD40, CD80 분자를 하향조절하는 효과를 보여 미경험 B세포 분화를 억제하는 효과를 미칠 수 있음을 보고하였다[7]. 이는 rituximab 유지 치료를 받는 조혈모세포이식 환자에서 저감마글로불린혈증이 지속되는 이유를 설명할 수 있는 근거가 되는 동시에 다른 한편으로는 B세포의 회복 과정에서 여포수지상세포나 협력 T세포 등과의 상관관계가 중요함을 증명하는 보고로서 또 다른 의의를 갖는다. 본 증례

는 R-CVP 치료를 6주기 시행한 이후에 완전 관해 반응을 얻었으며 유지 치료 없이 관해 상태를 유지 중인 환자로 rituximab 치료가 종결된 후에도 면역글로불린의 저하가 2년 이상 지속되고 있다. 비록 본 증례에서 B 림프구의 아형을 분석하지는 않았지만 말초 혈액의 림프세포의 수가 정상화 되었음에도 불구하고 저감마글로불린혈증을 보이는 것을 감안할 때 대부분 성숙되지 않은 미경험 B세포일 것으로 추정된다. 또한 본 증례에서 rituximab 치료가 중단된 이후에도 지속적인 B세포 분화 장애를 유발하는 요인으로 비장 절제술의 영향을 고려해 볼 수 있겠다. 즉, 미경험 B세포가 분화되기 위해 필요로 하는 신호를 제공하는 이차림프기관으로서 주요 역할을 하는 비장이 소실됨으로써 골수에서 재생된 B세포의 분화장애를 가져왔을 것으로 추측해 볼 수 있다. 체액성 면역의 주된 기능을 담당하는 수명이 긴 형질세포와 기억 B세포의 분포를 보면 수명이 긴 형질세포의 경우 배종심 반응 이후 골수로 이동하여 장기 생존하는 것으로 알려져 있고 혈청 내 일정 농도의 면역글로불린 G를 유지함으로써 감염원에 대한 일차 방어선을 형성하는 역할을 하며, 기억 B세포의 경우 최초 과도기 세포가 비장을 거치며 IgM 기억 B세포나 성숙 B세포로 발달되는데 성숙 B세포는 다시 림프절이나 비장 내의 배종심 반응을 거쳐 개별형전환 기억 B세포로 분화되어 항원 특이적인 항체를 생성하고 IgM 기억 B세포는 비장에 남아서 항원비특이적인 IgM 항체를 생성한다. 비장은 기억 B세포의 가장 큰 저장소이므로 비장 절제술 후 IgM 기억 B세포와 개별형전환 기억 B세포가 감소할 수 있지만 개별형전환 기억 B세포는 다른 이차림프기관에서 배종심 반응을 통해 생성되어 회복되는 반면 IgM 기억 B세포는 영구히 감소되는 특징을 보인다[8]. 따라서 비장 절제술 환자의 혈청 내 면역글로불린 농도를 살펴보면 IgM 농도는 정상인에 비해 지속적으로 유의하게 감소되어 있는 반면 IgG 농도는 정상인과 큰 차이를 보이지 않으며 이러한 사실은 본 증례의 감마글로불린 G 감소가 비장 절제술만으로 설명할 수 없음을 설명하는 근거가 된다.

본 증례와 유사한 증례로 Walker 등[9]은 여포성림프종 환자에서 rituximab이 포함된 항암화학요법 후 7년 동안 지속된 저감마글로불린혈증을 보였던 증례를 보고하였는데, B세포 표현형 분석을 시행한 결과 말초 혈액 내 전체 B 림프세포의 수는 정상화되었으나 개별형 전환 CD27 + IgM-IgD- 기억 B세포 수는 감소되어 있었다. 또한 주목할 만한 점으

로, T세포가 동반되어 감소된 소견을 보였으며 원인으로 fludarabine 병합 치료의 가능성을 제시하였고 이로 인해 협력 T세포를 통한 B세포 분화과정을 저해하여 저감마글로불린혈증이 지속되었을 것으로 추정하였다. 아직까지 이러한 증례의 빈도가 높지 않고 장기 추적을 통한 감염 발생과의 연관성에 대해 연구되어 있지 않아 저감마글로불린혈증의 감염에 대한 위험인자로서의 임상적인 의의와 면역글로불린 정주요법을 통한 보충이 필요한지 여부는 확실치 않다. 그러나 최근 한 후향적 연구에 따르면 rituximab 투여 전 정상범위의 면역글로불린 G를 보였던 환자 중 38%에서 저감마글로불린혈증이 발견되었으며, 이 중 면역글로불린 정주 치료를 받은 일부 환자에서 치료 전, 후로 감염빈도를 조사한 결과 유의한 차이를 보여 rituximab 투여 환자에서의 정기적인 면역글로불린 G의 추적관찰과 적절한 면역글로불린 보충의 중요성을 보여주었다[10]. 최근 만성 림프구성백혈병 환자에서 fludarabine을 포함한 R-FC 요법이 1차 관해 유도 치료로서 활발하게 이용되고 있으며 rituximab 단독 유지요법이 일부 림프종 치료에서 효과를 인정받고 있어 장기적인 rituximab 치료의 빈도 증가가 예상되므로 전향적인 연구를 통한 임상적인 의미의 정립이 필요할 것으로 생각된다. 아울러 rituximab 치료를 받는 림프종 환자에서 2차 림프기관의 손상을 유발할 수 있는 고용량 항암 치료나 방사선 치료, 비장 절제 fludarabine이 포함된 항암화학요법을 시행받는 경우나 만성 바이러스 질환이 동반된 경우 장기간의 면역글로불린저하증이 발생할 수 있는 가능성을 고려하고 혈청 내 면역글로불린 측정이나 B, T세포 표현형 분석을 통한 추적관찰을 시행하는 것이 감염에 대한 대처나 지지 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 B세포림프종 환자에서 rituximab이 포함된 항암 치료 후 2년 이상 지속된 저감마글로불린혈증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

중심 단어: 비호지킨림프종; 리툽시맵; 면역글로불린 G 결핍

REFERENCES

1. Walewski J, Kraszewska E, Mioduszevska O, et al. Rituximab (Mabthera, Rituxan) in patients with recurrent indolent lymphoma: evaluation of safety and efficacy in a multicenter study. *Med Oncol* 2001;18:141-148.
2. Anolik JH, Friedberg JW, Zheng B, et al. B cell reconstitution after rituximab treatment of lymphoma recapitulates B cell ontogeny. *Clin Immunol* 2007;122:139-145.
3. Avanzini MA, Locatelli F, Dos Santos C, et al. B lymphocyte reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation: functional immaturity and slow recovery of memory CD27+ B cells. *Exp Hematol* 2005;33:480-486.
4. Hicks LK, Woods A, Buckstein R, et al. Rituximab purging and maintenance combined with auto-SCT: long-term molecular remissions and prolonged hypogammaglobulinemia in relapsed follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:701-708.
5. Kurokawa T, Hase M, Tokuman N, Yoshida T. Immune reconstitution of B-cell lymphoma patients receiving CHOP-based chemotherapy containing rituximab. *Hematol Oncol* 2011;29:5-9.
6. Abulayha AM, Tabal SA, Shawesh EI, et al. Depletion of peripheral blood B cells with Rituximab and phenotype characterization of the recovering population in a patient with follicular lymphoma. *Leuk Res* 2010;34:307-311.
7. Nishio M, Endo T, Fujimoto K, et al. FCGR3A-158V/F polymorphism may correlate with the levels of immunoglobulin in patients with non-Hodgkin's lymphoma after rituximab treatment as an adjuvant to autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2009;82:143-147.
8. Capolunghi F, Rosado MM, Sinibaldi M, Aranburu A, Carsetti R. Why do we need IgM memory B cells? *Immunol Lett* 2013;152:114-120.
9. Walker AR, Kleiner A, Rich L, et al. Profound hypogammaglobulinemia 7 years after treatment for indolent lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26:431-433.
10. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:106-111.