

Helicobacter pylori 감염이 없는 저위도 점막연관림프조직형 위림프종(Helicobacter pylori-Negative Low Grade Gastric MALT Lymphoma)

Helicobacter pylori-Negative Low Grade Gastric MALT Lymphoma

Sun-Young Lee, M.D., Jun Haeng Lee, M.D. and Jae J. Kim, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

Helicobacter pylori-negative MALT lymphoma is a rare disease compared to H. pylori-positive MALT lymphoma which is treated by H. pylori eradication. Since no single diagnostic method can confirm H. pylori-negative MALT lymphoma, clinician must be very careful in diagnosis. Only combination of several diagnostic methods such as H. pylori IgG antibody, endoscopic biopsy, and urease breath test are considered to be available in confirming the negativity of H. pylori. Although the pathogenesis of H. pylori-negative MALT lymphoma is not yet clear, micro-organism other than H. pylori, t(11;18)(q21;q21), API2-MALT1 chimera gene, autoimmune associated gastritis, preexisting H. pylori infection are considered as possible causes. In the aspect of treatment, it is still a therapeutic challenge. Surgery, chemotherapy, and radiotherapy are usually performed as a first line therapy in clinical fields. However, some clinicians recommend H. pylori eradication before turning to oncologic or surgical modalities because it is simple, inexpensive, harmless, and may be worthwhile. Further data through a big scale study are necessary to define the treatment modality of this entity. (Korean J Helicobacter Res Prac 2003;3:00-00)

Key Words: Helicobacter pylori-negative MALT lymphoma, t(11;18)(q21;q21), API2-MALT1 chimera gene, Helicobacter pylori eradication

성균관대학교 의과대학 내과

이선영 · 이준행 · 김재준

연락처 : 김재준

서울특별시 강남구 일원동 50

우편번호: 135-710

삼성서울병원 소화기내과

Tel: 02-3410-3409

Fax: 02-3410-3849

E-mail: jkim@smc.samsung.co.kr

서 론

Isaacson 등¹ 이 1983년에 저위도 점막연관림프조직형 위림프종(low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue; MALT lymphoma)의 개념을 제시한 이후로, 1994년 revised European-American classification of lymphoid neoplasm (REAL)에서는 marginal zone B-cell lymphoma의 아형으로, 2001년 World Health Organization (WHO) 분류에서는 extranodal marginal zone B-cell lymphoma로 취급되고 있다.² Isaacson 등¹의 발표로부터 10년 후인 1993년에는 H. pylori 제균치료로 위 MALT 림프종을 관해시켰다는 첫 보고가 있었고,³ 이를 시점으로 하여 현재는 위 MALT 림프종의 일차치료로서

항생제가 추천되고 있으며, 실제로 임상에서 위 MALT 림프종의 70~80%가 H. pylori 제균치료 후 관해된다.^{4,6} 하지만 이처럼 모든 위 MALT 림프종에서 H. pylori 제균치료 후 림프종이 관해되는 것은 아니며, 모든 위 MALT 림프종에서 H. pylori가 발견되는 것은 더더욱 아니다. 기존의 보고들⁷⁻¹⁶에 의하면 H. pylori 감염과 관련이 있는 위 MALT 림프종은 62~100%에 이르므로(Table 1), H. pylori 감염이 증명되지 않는 나머지 위 MALT 림프종에 대한 해석과 치료에 대해서는 논란이 많다. 이에 본고에서는 H. pylori 음성인 위 MALT 림프종의 유병률, 원인과 병태생리, 육안적 및 진단병리학적 소견, 진단과 치료, 예후 등에 대해 살펴 보기로 하겠다.

Table 1. Incidence of *H. pylori*-negative gastric MALT lymphoma in previous reports

Author	Number of the patient	<i>H. pylori</i> -negative patients (%)	<i>H. pylori</i> detection methods
Eidt ⁷	121	0 (0%)	Histology
Wotherspoon ⁸	110	9 (8%)	Histology
Nakamura ⁹	99	28 (28%)	Histology
Ono ¹⁰	74	11 (15%)	Histology, culture, serology, ck11601 (2%)
Chin ¹²	40	14 (35%)	Histology
Parsonnet ¹³	33	5 (15%)	Serology
Yokoi ¹⁴	19	3 (16%)	Culture, serology
Xu ¹⁵	13	5 (36%)	Histology
Karat ¹⁶	8	3 (38%)	Histology, serology, urease test

본 론

1. 유병률

기존에 보고된 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종의 유병률은 0%에서 38%까지 다양하게 보고된다(Table 1). 이처럼 진단율의 차이는 조직검사, 배양검사, 혈청학적 검사, 요소 검사 등의 검사방법에 따라 다양하며,⁷⁻¹⁶ 같은 조직검사로도 적게는 0%에서 많게는 36%까지 보고된다.^{7,9} 그러나 두 가지 이상의 병합검사를 하여 *H. pylori*의 감염 여부를 관찰한 경우, 15~37% 사이의 유병률을 보였다.^{10,14,16} 한편 Nakamura 등⁹은 위 MALT 림프종에서의 *H. pylori* 양성률과 위에서 발생한 다른 림프종에서의 양성률을 비교하였다. 그 결과, 위 MALT 림프종 99례 중 71례(72%), 기타 B 세포 림프종 117례 중 61례(52%), T 세포 림프종 15례 중 11례(73%)에서 각각 *H. pylori*가 발견되어 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

2. 원인 및 병태생리

H. pylori 음성인 위 MALT 림프종의 원인에 대해서는 여러가지 가설이 있는데, 그 중 *H. pylori* 이외의 다른 미생물에 의한 감염, t(11;18)(q21;q21)와의 연관성, 자가면역 기전, *H. pylori*에 감염되었다가 호전된 경우, 림프종이 진행되는 경우 등의 가설이 주로 거론된다.

첫 번째 가설로서 저위도 MALT 림프종은 항체의 자극에 의해서 유발되고 성장하는 질병이므로, *H. pylori* 뿐만이 아니라 다른 미생물에 의해서 림프종이 유발되었을 것이라는 주장이다.¹⁷ 실제로 Fox 등¹⁸은 *H. heilmannii*와 *H. felis*와 같은 non-*H. pylori*도 인체에서 위 MALT 림프종을 비롯한 여러 질병을 유발한다고 보고했다. 나아가서 Morgner 등¹⁹은

Table 2. Regression of *H. pylori*-negative gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy

Author	Number of the patients	Diagnostic methods	Regression after antibiotic therapy
Ono ¹⁰	11	Culture Histology Serology	0% (0/11)
Ye ²³	5	Serology Histology RT-PCR BCL 10 immunohistochemistry	0% (0/5)
Morgner ¹⁹	5	Culture Histology Serology PCR	100% (5/5) *
Yokoi ¹⁴	3	Culture Serology PCR	0% (0/3)

Abbreviation. RT-PCR,reverse transcription polymerase chain reaction

*Treated by omeprazole 30mg and amoxicillin 750mg for 14 days

H. heilmannii 감염이 증명된 위 MALT 림프종 5례에서 제균 치료를 하여 림프종을 관해시켰다고 보고했다(Table 2).

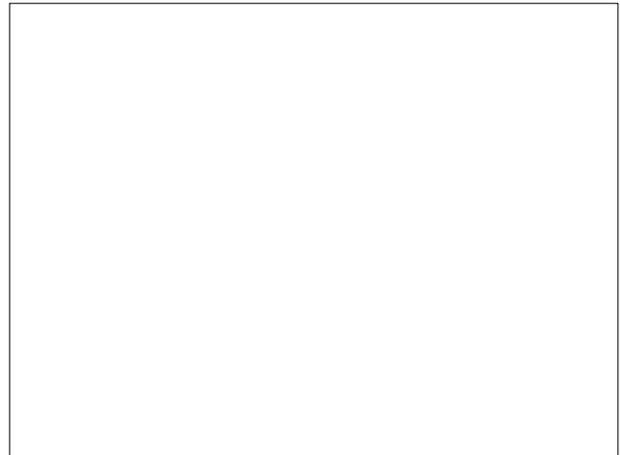
두 번째 가설로서 t(11;18)(q21;q21)와의 연관성이 거론된다. 약 4년 전인 1999년에 18q21 염색체상에 위치하는 원인 유전자 MALT1가 발견되면서, 위 MALT 림프종에서의 t(11;18)(q21;q21)의 중요성이 언급되기 시작했다.²⁰ 또한, 같은 무렵 t(11;18) 염색체 전좌(translocation)의 기전이 11q21 염색체의 절단점인 apoptosis 억제기능을 소유한 API2 유전

자와 MALT1 유전자의 전좌에 의한 융합으로 chimera 유전자가 형성되기 때문이라는 것이 밝혀지면서,²¹ 위 MALT 림프종에서 API2-MALT1 chimera 유전자 이상의 유무가 제균 치료의 유효성을 예측하는 중요한 지표라는 주장이 제기되었다.²² 임상 보고로는 Ye 등²³이 17례의 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종에서 BCL10 발현과 t(11;18)(q21;q21)을 검사한 결과, 그 중 53%에 해당하는 9명에서 RT-PCR 검사상 t(11;18)(q21;q21) 이상을 보였는데, 이는 일반적으로 *H. pylori* 양성인 위 MALT 림프종에서 t(11;18)(q21;q21) 발현율이 30% 안팎이라는 사실을 감안할 때 매우 높은 수치임에 틀림없다.²⁴ 비슷한 주장으로, Yokoi 등¹⁴은 위 MALT 림프종에서 t(11;18) 및 API2-MALT1 chimera 유전자 이상이 중요한 이유는 이런 경우 대부분 *H. pylori*가 존재하지 않기 때문이라고 보고한 바 있다.

세 번째 가설은 자가면역에 의한 기전이다. Steinbach 등²⁵은 위 근위부에서 발생한 MALT 림프종은 원위부의 MALT 림프종보다 제균치료를 반응하지 않는다고 했는데, 그 이유는 위의 원위부에서 발생하는 MALT 림프종은 대부분 *H. pylori* 위염과 연관된 위 MALT 림프종인 반면에 근위부에서 발생한 일부의 MALT 림프종은 자가면역성 위염과 연관된 위 MALT 림프종이기 때문이다.²⁶ 자가면역성 기전으로 인한 위 MALT 림프종은 *H. pylori* 제균치료를 내성을 보이거나 천천히 자라는 특징이 있는데, 이는 자가면역성 위 MALT 림프종 내의 자가항원 반응성 T 세포 (autoantigen-responsive T cell)와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.^{27,28}

넷째로, 과거에 *H. pylori*에 감염되었다가 소실된 경우이다. 위 MALT 림프종의 초기단계에서 종양세포는 *H. pylori* 특이적인 T-cell helper signal에 의존하여 성장하지만 클론진화 과정의 마지막 단계에서는 T 세포의 도움 없이도 증식이 가능하므로, 이 단계까지 진행된 기억 B 세포 클론이 재증식을 하게 되면 *H. pylori*의 재감염 없이도 위 MALT 림프종을 유발할 수 있다.⁵ 즉, 이미 초기단계를 지나 T 세포 없이도 증식할 수 있는 유전적 손상이 일어난 진행단계에서는 위 MALT 림프종에 대해서 *H. pylori*가 영향을 주지 않으며, *H. pylori*가 존재하지 않아도 된다는 것이다.

다섯째 가설로서, 림프종의 진행도가 거론된다. Nakamura 등⁹은 198명의 위 림프종 환자에서의 *H. pylori* 감염률을 조사하여 진행된 림프종일수록 감염률이 낮다는 보고를 했다. 그들의 보고에 의하면 점막층과 점막하 표층층에 국한된 위 MALT 림프종의 경우 *H. pylori*가 발견될 확률이 90%인데 반해서, 점막하 심층까지 침범한 경우 55%로 감염률이 낮아진다. 이는 침윤의 깊이가 넓고 병변이 오래 될수록 *H. pylori*가 남아있을 가능성은 적다는 것인데, 그 기전으로는 MALT 림프종이 위를 광범위하게 침범할수록 선 구



조물(gastric gland)이 밀려서 저염소화(hypochlorhydria)와 같은 미세 환경(gastric micomilieu)의 변화를 유발하여 *H. pylori*의 성장을 저해시킨다는 것과 종양이 성장하면서 상피세포에 있는 접착 수용체(adhesion receptor)를 소실시켜서 세균 박멸에 영향을 준다는 이유들이 제기되었다.¹¹

3. 육안적 및 진단병리학적 소견

질환의 상대적인 희귀성으로 인하여 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종의 육안적 및 진단병리학적 소견에 대해서 아직까지 확실히 검증된 것은 없다. 그러나 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종에서 API2-MALT1 chimera 유전자를 처음 발견한 Nakamura 등²⁹은 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종의 내시경 소견의 특징을 점막하 종양이나 cobblestone 양상과 같은 용기성 병변이라고 보고했다. Yokoi 등³⁰도 그들이 분석한 8 증례의 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종이 돌출된 용기성 병변이었음을 강조하면서, *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종이 *H. pylori* 양성인 위 MALT 림프종과 다르게 용종성 위 MALT 림프종(polypoid gastric MALT lymphoma)으로 재분류되어야 한다고 주장했다. 또한 이들은 다음과 같은 진단병리학적 특징을 보고하면서, 점막하층 침윤부위에 있는 결합조직의 초자화가 위 이외의 다른 장기에서 발생한 API2-MALT1 chimera 유전자 양성 위 MALT 림프종의 특징이라고 했다.³⁰ 그들이 주장한 진단병리학 특징들은, 첫째로 위점막 조직에 *H. pylori* 감염 시에 흔히 나타나는 고유선의 위축이나 장상피화생 및 염증세포의 침투 등이 두드러지지 않다는 것, 둘째로 위림프종 종양 세포는 centrocyte-like cell 모양의 비교적 단조로운 양상의 증식을 한다는 것, 셋째로 lymphoepithelial lesion은 눈에 잘 띄지 않을 정도로 매우 드물다는 것, 넷째로 림프구 이외에 호산구, 호중구, 형질세포 등을 보기가 힘들다는 것, 다섯째로 종양세포는 점막의 아래에서부터 점막하 조직에 걸쳐서 증식한다는 것 등이다.³⁰

4. 진단

H. pylori 음성인 위 MALT 림프종의 치료에 앞서 먼저 진단이 올바른지 다시 살펴볼 필요가 있다. 현재 알려진 *H. pylori*의 진단법 중 민감도와 특이도가 100%인 검사법은 없으므로, 두 가지 이상의 검사를 병행하여 균 보유 상태를 정확히 판단해야 한다. 이 중에서도 혈청학적 검사(*H. pylori* IgG antibody)와 조직 검사의 병합은 민감도가 높다고 알려져 추천되나,³¹ 학자에 따라서는 요소호기검사(urease breath test), 혈청학적 검사, 조직 검사의 세 가지 병합 검사를 추천하기도 한다.³² 이외에도 rapid urease test (CLOtest), 배양검사, PCR (polymerase chain reaction) 등이 거론되나 아직 단독적으로 진단에 사용되는 검사방법은 없는 실정이다. 최근 Everhart 등³³은 *H. pylori* IgG 항체가 음성인 환자에서도 CagA가 양성으로 나타날 수 있다는 보고를 했는데, 이는 항체 검사의 민감도가 낮아서 그런 것인지 *H. pylori*가 존재하지 않는 상태에서도 CagA가 발견될 수 있는 것인지 아직 밝혀지지 않았다. 따라서 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종의 진단에 있어서 CagA 검사에 의의를 두는 것은 시기상조일 것으로 생각된다. 한편, 기존에 보고된 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종의 증례보고를 살펴보면, 실제로 요소호기검사, 혈청학적 검사, 조직검사의 세 가지 병합 검사를 통해서 진단을 한 경우는 없었으며, 위 세 가지 검사 중 한 가지 이상이 누락된 방법으로 *H. pylori* 음성여부를 판단하여 보고하였다.^{10,14,19,23,32}

일단 위와 같은 병합 검사를 통해서 *H. pylori*가 존재하지 않는다는 것이 입증되면, 다음에는 정말로 위 MALT 림프종이 맞는지 다시 확인해야 한다. 실제로 어떤 위 MALT 림프종은 종양의 일부에 diffuse large B cell lymphoma를 내포하는 경우도 있으며, 가끔씩 mantle cell lymphoma나 T cell lymphoma 심지어는 NK/T cell lymphoma가 마치 MALT

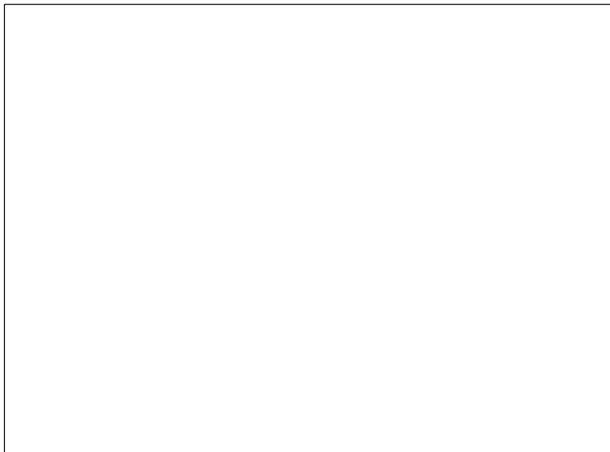
lymphoma처럼 보여서 혼동되는 경우도 있다.¹⁴ 따라서 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종으로 선불리 진단하기에 앞서서 이것이 비교적 드문 질환이라는 사실을 다시 한번 상기하고, 조직검사를 다시 시행하는 등 타 질환을 배제하기 위해서 최대한 노력을 해야 한다.

5. 치료

*H. pylori*가 없다는 것이 증명되면 대부분의 의사들은 항생제보다는 수술, 항암치료, 방사선치료 등의 다른 방법을 모색하게 된다. 하지만 아직까지 정해진 치료지침은 없으며, 일부에서는 비록 *H. pylori*이 발견되지 않더라도 일단 항생제 요법을 시도해 볼 것을 권유한다.³² 그 이유는 항생제 치료가 비교적 저렴하고 부작용이 없으며, 나중에 설사 다른 치료 방침으로 바꾸게 되더라도 크게 손해 볼 것이 없다고 믿기 때문이다. 실제로 비록 위 MALT 림프종이 아닌 직장 MALT 림프종이기는 하지만, *H. pylori*가 발견되지 않은 환자에서도 제균치료 후에 MALT 림프종이 관해된 증례 보고들이 있다. Nakase 등¹⁷은 3명의 직장 MALT 림프종 환자들에게 7~14일간의 제균치료를 시행하였고, Inoue 등³⁴은 1명의 직장 MALT 림프종 환자에게 7일간의 제균치료를 시행하였는데, 그 결과 위 4명의 환자 모두에서 림프종이 관해되었다. 이들의 주장에 의하면 *H. pylori* 이외의 다른 미생물이 직장 MALT 림프종을 유발했고, 이 미생물이 항생제(amoxicillin과 clarithromycin)에 의해 치료되면서 직장 MALT 림프종 관해를 유도했다고 한다.

그러나 여전히 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종의 제균 치료에 대해서는 비판적인 견해가 많으며,^{10,14,29,35} *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종 환자에서 제균치료를 하는 것은 환자의 궁극적인 치료를 지체시키는 시간낭비에 불과하다고 한다. 대표적인 예로서 Ono 등¹⁰은 11명의 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종 환자에게 제균요법을 시도해 보았으나, 11례 모두에서 관해가 이루어지지 않았다(Table 2). 그러나 이들 11명 중 추가 치료를 거부하지 않은 7명에게 다른 치료(4명; 방사선치료, 2명; 수술, 1명; 수술과 항암치료)를 시행한 결과, 7명 모두에서 완전 관해를 보였다.¹⁰ 따라서 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종 환자는 제균치료에 저항성이 있으므로 적절한 이차치료로 빨리 이행하는 것이 옳다고 했다.

한편, 분자생물학적 측면에서 볼 때, t(11;18)(q21;q21)을 보이는 경우에는 제균치료의 효과가 적다.³⁶ t(11;18)(q21;q21)을 조사한 Ye 등²³의 보고에서 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종 환자 5명에게 항생제 치료를 시도해 보았으나, 단 한 명에서도 관해가 이루어지지 않았다(Table 2). 비슷한 보고로 Yokoi 등¹⁴도 제균치료로 림프종 관해에 실패



한 3명의 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종 환자를 보고하였는데(Table 2), 이 3 증례 모두에서 t(11;18) 및 API2-MALT1 chimera 유전자 이상이 증명되었다. 따라서 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종은 기존에 알려진 *H. pylori* 양성인 위 MALT 림프종들과 별개로 분류되어, 제균치료가 아닌 수술이나 항암제 및 방사선으로 치료되어야 한다고 주장했다.

6. 예후

H. pylori 음성인 위 MALT 림프종에서 API2-MALT1 chimera 유전자 등의 여러 가지 차이점이 언급되었음에도 불구하고, 아직까지 *H. pylori* 양성인 위 MALT 림프종에 비해서 예후가 나쁘다는 보고는 없다. Yokoi 등¹⁴이 API2-MALT1 chimera 유전자의 유무로 위 MALT 림프종을 분류하여 추적 관찰한 결과, 위 MALT 림프종의 전반적인 예후 및 경과를 비교적 완전했으며, API2-MALT1 chimera 유전자가 양성으로 밝혀졌던 환자군에서도 위 MALT 림프종 자체로 인한 사망은 없었다고 한다.

7. 삼성서울병원의 현황

삼성서울병원에서는 1994년 개원 이후 2003년 6월까지 총 90명의 환자가 위 MALT 림프종으로 등록되었는데, 그 중 64명의 환자(71.1%)에서 조직검사상 *H. pylori*가 발견되었다. 나머지 26명 중 20명(22.2%)에서는 조직검사상 *H. pylori*가 발견되지 않았으며, 6명은 외부 병원에서 진단을 받고 온 경우로 정확한 검토가 불가능했다. *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종으로 진단되었던 환자 20명의 치료 현황을 분석해 보면 항암치료만 받은 경우가 7명으로 가장 많았고, 수술만 받은 경우가 3명, 방사선 치료만 받은 경우가 3명, 수술과 항암 치료를 받은 경우가 3명, 항암치료와 방사선 치료를 받은 경우가 2명, 치료를 거부한 경우가 2명이었다(Table 3). 치료 후에 완전 관해를 보인 경우는 14명(70%)였고, 관해되지 않은 경우가 2명(10%), 추적이 이루어지지 않거나 아직 추적검사를 시행하지 않은 경우가 4명(20%)으로서(Table 3), 본원의 *H. pylori* 양성인 위 MALT 림프종 환자들의 예후와 비교해 볼 때 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(P=0.837).

Table 3. *H. pylori*-negative gastric MALT lymphoma patients in Samsung Medical Center

Gender/ Age	Stage	Treatment modality	Result	Follow up period (months)	Comments (concurrent disease)
M/44	E-I	Op	CR	64	
M/47	E-III	RT	CR	60	
F/55	E-II	Op→CT	CR	86	
F/74	E-I	RT	NC	11	Expired at 11 th month
F/34	E-I	CT→RT	PD	13	Expired at 13 th month Gastric adenocarcinoma
M/46	E-I	CT	CR→Recur at 33 th month →CR after CCRT	60	B symptoms present
M/36	E-I	Op	CR	38	
M/66	E-II	Op→CT	CR	23	
F/35	E-II	CT	CR	57	
M/81	E-I	No treatment	Follow up loss	4	Refused therapy Pancreatic cancer
M/46	E-II	Op→CT	CR	29	
M/60	E-I	Op	CR	22	Gastric adenocarcinoma IPMT of pancreas
F/38	E-I	CT	CR	16	Myelodysplastic syndrome
F/72	E-I	No treatment	Follow up loss	0	Transferred to abroad
F/52	E-I	CT	CR	4	
M/62	E-II	CT	CR	8	
F/40	E-I	CT→RT	CR	6	
F/50	E-I	Eradication→RT	CR	1	No regression after eradication therapy
F/40	E-II	CT	Not followed up yet	2	Treated on May 2003
F/69	E-II	CT	Not followed up yet	1	Treated on June 2003

Abbreviation. M, male; F, female; Op, operation; CT, chemotherapy; RT, radiotherapy; CCRT, concurrent chemo-radiotherapy; CR, complete remission; NC, no change; PD, progressive disease; IPMT, intraductal papillary mucinous tumor

결 론

H. pylori 음성인 위 MALT 림프종은 전체 위 림프종의 일부를 차지하는 비교적 드문 질환으로, 임상에서는 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종으로 선별리 진단하기 전에 진단이 올바른 것인지 재차 점검이 필요하다. 또한, 보다 정확한 진단을 위해서는 최소한 혈청학적 검사, 조직 검사, 요소호기검사를 비롯한 병합검사를 해야 한다.

H. pylori 음성인 위 MALT 림프종의 원인으로는 *H. pylori* 이외의 다른 미생물에 의해 위 림프종이 유발된 경우, t(11;18)(q21;q21) 및 API2-MALT1 chimera 유전자와 연관된 경우, 자가면역에 의해 위 림프종이 유발된 경우, 이전에 *H. pylori*에 감염되었다가 소실된 경우 등이 거론된다. 치료로는 대부분 수술과 항암치료 및 방사선치료가 시행되고 있는 실정이나 일부에서는 먼저 제균요법을 시도해 보기도 한다. 그러나 이에 대해서는 아직까지 논란이 많으며, 향후 확정적인 치료지침을 위해서는 대다수의 환자를 대상으로 한 장기간의 대규모 임상추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
2. Chan JKC. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present, and the future. *Hematol Oncol* 2001;19:129-150.
3. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss Tc, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
4. Montalban C, Manzanal A, Boixeda D, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the treatment of low-grade gastric MALT lymphoma. *Ann Oncol* 1997;8(Supl 2):37-39.
5. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1350-1355.
6. Thiede C, Wundisch T, Alpen B, et al. German MALT lymphoma study group. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1600-1609.
7. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Path* 1994; 47:436-439.
8. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176.
9. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. *Cancer* 1997;79:3-11.
10. Ono H, Oda I, Inui T, et al. Clinical management for non-responders with low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Stomach Intest* 2002; 37(4):521-529.
11. Eck M, Greiner A, Schmauber B, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* in gastric MALT-type lymphoma: differences between histologic and serologic diagnosis. *Mol Pathol* 1999; 12(12):1148-1151.
12. 진영주, 장동경, 이경미 등. 원발성 점막연관림프조직형 위 림프종의 임상 및 병리학적 분석. *대한소화기학회지* 1998;31: 463-476.
13. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330: 1267-1271.
14. Yokoi T, Nakamura T, Nakamura S. Histological features of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma irresponsive to eradication therapy. *Stomach Intest* 2002;37(4): 531-536.
15. Xu WS, Ho FCS, Ho J, Chan ACL, Srivastava G. Pathogenesis of gastric lymphoma: the enigma in Hong Kong. *Ann Oncol* 1997;8(S2):S41-S44.
16. Karat D, Ohanlon DM, Hayes N, Scott D, Raimes SA, Griffin SM. Prospective study of *Helicobacter pylori* infection in primary gastric lymphoma. *Br J Surg* 1995;82:1369-1370.
17. Nakase H, Okazaki K, Ohana M, et al. The possible involvement of micro-organisms other than *Helicobacter pylori* in the development of rectal MALT lymphoma in *H. pylori*-negative patients. *Endoscopy* 2002;34(4):343-346 .
18. Fox JG. The non-*H. pylori* helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 2002;50(2):273-283.
19. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118(5):821-828.

20. Akagi T, Motegi M, Tamura A, et al. A novel gene, MALT1 at 18q21, is involved in t(11;18)(q21;q21) found in low grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncogene* 1999;18:5785-5794.
21. Dierlamm J, Baens M, Wlondarska I, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93:3601-3609.
22. Sugiyama T, Asaka M, Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi S, Seto M. API2-MALT1 chimeric transcript is a predictive marker for the responsiveness of *Helicobacter pylori* eradication treatment in low grade gastric MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2001;120:1884-1885.
23. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2547-2550.
24. Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi M, et al. *Helicobacter pylori* and the t(11;18)(q21;q21) translocation in gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:301-309.
25. Steinbach G, Ford R, Gloger G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
26. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
27. Negrini R, Lisato L, Zanella I, Cavazzini L, Gullini S, Villanacci V, et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991;101:437-445.
28. Greiner A, Marx A, Heesemann J, Leebmann J, Schmausser B, Muller-Hermelink HK. Idiotype identity in a MALT-type lymphoma and B cells in *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis. *Lab Invest* 1994;70:572-578.
29. Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi M, Seto M, Yokoi T. The t(11;18)(q21;q21) translocation in *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2000;11:3314-3315.
30. Yokoi T, Nakamura T, Kasugai K, et al. Primary low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with polypoid appearance. Polypoid gastric MALT lymphoma: A clinicopathologic study of eight cases. *Pathol Int* 1999;49:702-709.
31. Lehours P, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Cantet F, Megraud F. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *AJG* 2003;98:291-295.
32. Rosin D, Rosenthal RJ, Bonner G, Grove MK, Sesto ME. Gastric MALT lymphoma in a *Helicobacter pylori*-negative patient: a case report and review of the literature. *Am Coll Surg* 2001;5:652-657.
33. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez G. Reliability of *Helicobacter pylori* and CagA serological assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:412-416.
34. Inoue F, Chiba T. Regression of MALT lymphoma of the rectum after anti-*H. pylori* therapy in a patient negative for *H. pylori*. *Gastroenterology* 2002;117:514-515.
35. Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297-303.
36. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-1294.