

조직구 증식증 X

인하대학교 의과대학 치과학교실

전혜경 · 오성섭 · 김일규 · 노상엽

HISTIOCYTOSIS X

Hye-Kyung Chun, Seong-Seob Oh, Il-Gyu Kim, Sang-Yeob No

Dept. of Dentistry, College of Medicine, Inha University

Histiocytosis X is the abnormal proliferation of histiocytes and usually a massive aggregation of eosinophilic leukocytes. The clinical features and prognoses of subclasses of histiocytosis X depend on the severity and extent of the organ involvement.

The subclasses include Letterer-Siwe disease(Acute disseminated histiocytosis X), eosinophilic granuloma, Hand-Schüller-Christian disease. Letterer-Siwe disease(acute, subacute form) refers to the form of disease that is most often fatal because of the widespread skeletal, extraskelatal lesion ; this usually affects infants and children less than 3 years of age. Eosinophilic granuloma (histiocytosis X, localized) refers to a chronic form of disease with skeletal lesion ; It usually affects children and young adult. Hand-Schüller-Christian disease(chronic form) refers to a chronic form of disease with skeletal, extraskelatal lesions. It usally affects children over the age of 3 years.

In our hospital, 8 year old female patient visited complaining of hard swelling of mandibule body, left side and 6 year old female patient visited complaining of painful swelling of mandibular angle, right side. We diagnosed eosinophilic granuloma and curreted the lesiones and refered to Dept. pediatrics for chemotherapy. We present 2 cases to you with literatures.

I. 서 론

조직구 증식증 X는 세망 내피 세포의 증식으로, 종양이라기보다는 염증의 일환으로 여겨진다. 조직구증식증 X의 X는 “unknown pathogenesis”를 나타내는 말로서, 1953년 Lich-

tenstein은 조직학적, 임상적으로 3가지로 분류하였는데, 첫째, 국소화한 형태로 어린이와 젊은 성인에게 흔히 발생하는 eosinophilic granuloma, 둘째, 만성화된 형태로 3세이상의 어린이의 골과 기관에 흔히 나타나는 Hand-schüller-Christian disease, 셋째, 급성, 아급성

형태로 3세 이상에서 흔히 나타나는 Letter-Siwe disease로 분류하였다.

조직구 증식증은 흔히 호산구, 거대 세포, 임파구의 증식 및 Langerhans' cell의 지속적인 증식의 특징을 나타내고 있다. 따라서 최근 Langerhans' cell histiocytosis로 개명하자는 주장이 제기되고 있다.²⁾ Langerhans' cell은 조직구와 비교할때, 광학현미경상 유사하면서 전자현미경 및 면역형광상의 차이를 나타낸다. Langerhans' cell histiocytosis라는 용어 자체는 매우 정확한 표현이나, 이는 원인이나 발생기전을 이해하는데는 보다 큰 도움이 되지 않기 때문에 보편적으로 쓰이지 않고 있다.

최근 저자들은 좌측 하악체부의 단단한 종창을 주소로 내원한 8세의 여자환자와, 우측 하악각의 동통성 종창을 주소로 내원한 6세의 여자환자를 eosinophilic granuloma로 진단하고, 소파술을 실시하여 술후 1년동안 화학적 요법을 시행하였으며, 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례 1

- 환자 : 이○○, 6세 여자
- 주소 : 우측 하악각 부위의 종창
- 병력 및 현증 : 상기 환자는 1994. 11. 15. 하악각 부위의 종창으로 개인 치과, 이비인후과에서 치료를 받았으나, 증상이 나아지지 않아 1994. 11. 29. 이비인후과를 거쳐 본과로 전과 되었으며, 상기 환자는 우측 하악각 부위의 종창, 발적 및 감각 감소와 촉진시 압통을 보였으나, 발열이나 우측 하악 구치부의 구내 및 구외의 농투의 소견은 보이지 않았다.

- 전신적 소견 및 이화학적 소견 : leukocytosis의 특이한 소견은 보이지 않았다.

- 술전 병리, 방사선 사진 소견 : 술전 병소부의 흡인 생검 결과 eosinophilic granuloma로 진단 되었고, panoramic view 촬영 결과 하악 우각부의 하악골이 파괴된 연조직 병소를 보였으며, 병소부는 하악 우측 제2대구치 영구치배를 포함하고 있었다(사진 1). 골수 흡인 생검결과, Langerhans' cell histiocyte의 골수



사진 1. 증례 1 환자의 술전 파노라마 사진으로 하악 우측 제2 대구치 영구치배를 포함하여 하악 우각부의 하악골이 파괴된 병소를 보이고 있다.



사진 2. 증례 1 환자의 컴퓨터 단층 사진 결과 협, 설측 피질골을 파괴하여 연조직까지 연장된 병소를 보이고 있다.

침범의 소견은 보이지 않았다. 컴퓨터 단층 촬영 사진 결과 협&설측 피질골이 파괴된 양상을 보였다(사진 2). 장골, 두개, 흉부 방사선 사진, 복부 초음파 촬영 결과는 정상 범주로 사료되었다.

- 처치 및 경과 : 전신 마취하에 하악하 절개를 통해 종물을 노출시켰다. 육안적으로 종물은 우측 하악각의 협측, 설측 피질골이 파괴를 동반한 연조직 종물의 양상을 보였다. 하악

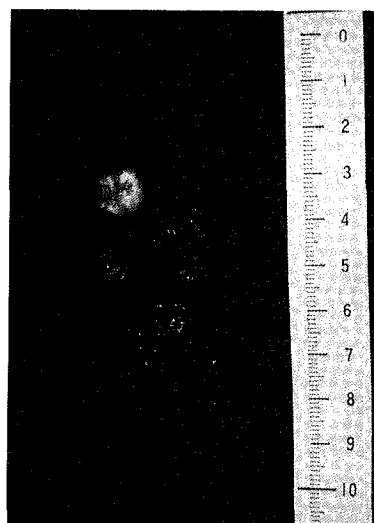


사진 3, 4. 하악 신경을 보존하면서 연조직의 종물을 적출하였으며, 제거된 종물 및 제2대구치 영구치배의 모습

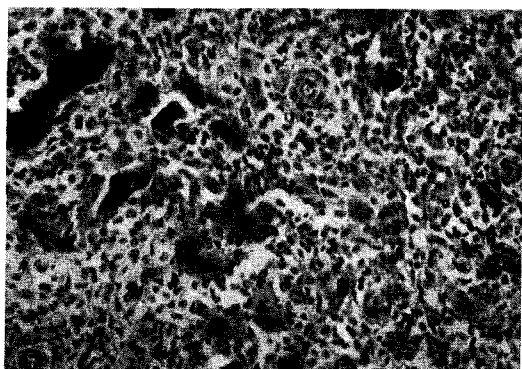


사진 5. 세포 조직 검사 결과 histiocyte의 증식 및 eosinophil의 cluster를 형성한 상태

신경을 보존하면서 연조직의 종물 및 병소부에 포함된 하악 우측 제2대구치 영구치배를 적출하였고(사진 3, 4), 현재까지 재발의 소견은 보이지 않고 있다.

• 수술 병리 조직 소견 : 적출된 종물은 granulomatous formation을 보였으며, 세포조직 검사결과 조직구의 sheet 형 증식 및 eosinophil의 cluster를 형성하며, fibrous한 focal necrosis를 보여 eosinophilic granuloma로 진단되었다(사진 5).

• 화학 요법 치료 : 수술 10일째 소아과로

전과되어 vinbrastine 3.4mg, prednisone 30mg, methotrexate 8mg, bactrim 2T로 화학 요법 치료하였으며 1년동안 화학 요법 치료를 받았다.

증례 2

- 환자 : 정○○, 8세, 여자
- 주소 : 6일전부터 좌측 하악체부의 종창
- 병력 및 현증 : 상기 환자는 6일전부터 계속되는 하악체의 종창으로 개인 소아과에서 약물치료후 나아지지 않아, 1994. 9. 9 본원소아과를 거쳐 치과로 전과되었으며, 좌측 하악체부의 종창 및 상기부위의 촉진시 압통 소견을 보였다.

• 전신적 소견 및 이화학적 방사선 소견 : alkaline phosphatase 및 platelet 증가의 특이한 소견은 보이지 않았다.

• 술전 병소부 및 타부위 방사선 사진 소견 : panoramic view 촬영 결과 하악체부의 하악골이 파괴된 연조직 병소를 보였으며, 병소부는 하악 좌측 제2소구치 영구치배를 포함하고 있었다(사진 6). 하악골 초음파 촬영 결과 좌측 하악 우각부의 협축, 설측 cortical bone의 파괴를 동반하여 주위 연조직으로 파급되어진



사진 6. 증례 2 환자의 술전 파노라마 사진으로 하악 좌측 제2 소구치 영구치배를 포함하여 하악체부의 하악골이 파괴된 병소를 보이고 있다.



사진 7. 증례 2 환자의 컴퓨터 단층 사진 결과 설측 피질골을 파괴하여 연조직까지 연장된 병소를 보이고 있다.

연조직 병소를 보였고(사진 7), 골수 흡인생검 결과 langerhans' cell histiocyte의 골수 침범 소견은 보이지 않았다. 장골, 두개, 흉부 방사선 사진, 복부 초음파 촬영은 정상 범주였다.

• 처치 및 경과 : 전신 마취하에 하악하 절개를 통해 종물을 노출시켰다. 육안적으로 종물은 하악체부의 설측 피질골이 파괴를 동반한 연조직의 종물의 양상을 보였다. 하악 신경을 보존하면서 연조직의 종물 및 하악 좌측 제2

소구치 영구치배를 적출하였으며, 현재까지 재발의 소견은 보이지 않고 있다.

• 술후 육안적 병리 조직 소견 : 육안적으로 적출된 종물은 granulomatous formation을 보였으며, 조직구의 sheet형 증식 및 eosinophil의 cluster를 형성하여 eosinophilic granuloma로 진단되었다.

• 화학 요법 치료 : 1995. 1. 19. 소아과로 입원하여 vinbrastine 3.8mg, prednisone 39mg, methotrexate 10mg, cytoxan 100mg으로 화학 요법 치료를 시작하였으며 1년동안 화학 요법 치료를 받았다.

III. 총괄 및 고찰

1953년 Lichtenstein L.은 조직구 증식증을 세망내피 세포계의 질환중의 드문 질환의 하나로 양성의 경로를 가지는 eosinophilic granuloma, 종양성 성질을 가진 Hand-schüller-christian disease, Letterer-Siwe disease로 분류하였고, 이는 한가지 질환의 다른 단계라고 하였다.

Eosinophilic granuloma는 소아나 젊은 성인에게서 단일 골 병소로 주로 두개골을 침범하는 양성으로 종양으로 나타나고, 보통 무증상으로 골 흡수 및 특징적인 방사선 결여의 소견을 보인다. Hand-Schüller-Christian disease은 3세 이하의 어린이에게서 골, 폐, 간, 비장, 피부 등에서 일반적으로 나타나는 보다 산발적인 질환이다. 안조직 병변시 안구 돌출, 시상 하부 병변시 diabetes insipidus가 10% 경우에서 나타나며, 피부병소는 종종 나쁜 경로로 진행된다. 체온 상승(101-105°F), 기침, 발적, 빈혈을 동반하기도 하며 빠르게 진행된다. Letterer-Siwe disease는 2세 미만의 어린이에게서 발생율이 높으며 30%가량의 환자에서 이비인후과적 증상이 동반된다. 연조직 및 내장 기관을 주로 침범하고 치명적인 예후를 보이며, 하악 및 치은 병변이 동반되면 악골의 동통 및 종창, 치은 염증, 치조골 상실을 가진 비정상적 치열, floating teeth를 나타내기도 한다.

조직구증식증을 나타내는 조직학적 특징으로

호산성구, 중성구, giant cell, fibrosis와 동반되는 Langerhans' cell로 알려진 특이한 세포 집단으로 구성되고, 조직구 증식증은 Langerhans' cell phenotype을 포함하는 세포의 비정상적 축적에 의해서 현재 Langerhans' cell histiocytosis로 불리고 있다.¹⁾ Langerhans' cell, Kupper's cell, bone osteoclast, microglial cell, alveolar macrophage, monocyte는 모두 조직구로 골수의 stem cell에서 유래된다.²⁾ Langerhans' cell은 악성의 징후를 보이지 않는 특징을 보이며, 핵은 분화되어 세로의 구를 보이고 뚜렷하지 않은 핵액을 가진다. 세포질은 호산성으로 종종 공포화되고, 탐식 작용을 나타내는 물질을 포함하기도 한다. 전자 현미경상 Langerhans' 또는 Birbeck's granule이 존재한다.³⁾ 특징적인 S-100 protein이 보이는데, 이는 신경 조직 특정 단백질로, Langerhans' cell과 Langerhans' cell histiocytosis 세포에서 양성 반응을 보이고 일반 조직구에서는 음성 반응을 보인다.⁴⁾

조직구 증식증은 골, 피부, 임프절 어느 부위나 가능한데, Cynthia⁵⁾ 등은 두경부에서 92% 정도 골병소로 나타난다고 하였고, Smith Evans⁶⁾은 두경부에서 두개 다음으로 두번째로 하악에서 발생율이 높으며, 이때 병소는 86%가 단일 병소로 예후가 양호하다고 하였다. Dagenais⁷⁾는 하악이 69%로 상악의 3.4%보다 발생빈도가 높다고 하였다.

원인에 대해서는 외상설, 대사장애설⁸⁾, 감염설⁹⁾ 및 변이된 면역 반응설^{2,9,10)} 되고 있으나 아직 밝혀지지 않고 있다. 그중 염증반응이라는 설은 암조직을 죽일 수 없을 정도의 낮은 방사선 조사량에 의해서도 신속히 반응을 한다는 점과 steroid에도 반응을 한다는 점, 자연 소실이 가능하다는 점 및 염증 세포의 증가를 보인다는 점이다.¹¹⁾ 1981년 Osband⁸⁾가 T-Lymphocyte의 기능 이상에 의한 면역 기능 장애에 대해 발표한 이래 면역 기능 장애에 대한 많은 연구가 되고 있다.

1992년 M. Dagenais⁷⁾ 등은 악골내 방사선 소견의 특징을 기술하였는데, 골내 단일 병소의 특징으로 원형, 타원형으로 하악지 외측에 단일

병소로 주로 나타나고 다수에서 신생골 형성을 나타낸다고 하였다. 35% 정도 경계가 불명확한 침투성 병소를 보이는데, 골내 병소는 구강내 소통이 없어 cortication이나 sclerosis가 잘 안 나타난다. 치조골 병소는 여러 부위에 나타나며, 종종 1/4악 이상 침범하며 치근의 치침, 중앙 1/3을 포함하기도 한다. 잘 경계되어 있고, 병소가 구강내 연결시 염증 소견에 의해 sclerosis가 나타난다. 53%의 경우 골의 파괴가 치조골능 하방, 즉 치근의 하방 1/2에서 scooped-out shape으로 나타나고 병소가 매우 미약할 때는 치근 흡수가 가능하고 맹출 치아의 변위도 가능하다고 하였다. 잘 경계된 경화성 경계의 병소가 경계가 불명확한 산재성 병소보다 좋은 예후를 나타낸다.

조직구 증식증인 eosinophilic granuloma, Hand-Schüller-Christian disease, Letterer-Siwe disease는 한가지 질환의 다른 단계로 진행이 가능하다. 그러므로 1990년 Dimentberg¹²⁾는 완전한 진단을 위하여 모든 환자에서 complete blood count, 간기능 및 뇨검사, 흉부 방사선 사진 및 골 검사가 필요하며, 진행된 병소에서는 흉부 방사선 사진뿐만 아니라 복부 초음파 검사, 골수 병리 검사, 동맥혈 가스 분석, 임프 및 치아, 귀의 기능에 대한 검사가 필요하다고 하였으며, 흔히 anemia, thrombocytopenia, 종종 leukemia를 동반한다고 하였다.

감별 진단해야할 질환으로는 골 결핵, 다발성 골수종, 골육아종, 골수염등이 있다.¹³⁾

치료는 뚜렷하게 정할 수는 없지만 eosinophilic granuloma는 악골의 가능한 부위에 소파술을 시행하고, 그외 없어지지 않는 피부 발진이나, 큰 림프절 종대는 방사선 치료로 좋은 결과를 얻을 수 있으나, 이때에도 내부 장기 병변이 함께 있는 경우는 방사선 치료로 호전되지 않는다.¹⁴⁾ Hand-Schüller-Christian disease나 Letterer-Siwe disease는 전신 질환과 동반시 다루기어려워 화학요법제가 치료로 선택되어진다.

수술로 접근하기 어려운 부위 즉, 눈, 귀, 뇌척수 병변시 낮은 양의 방사선 치료(450-600 CGY, 3-4회)가 효과적이고, 낮은 용량의

steroid도 또한 빠르게 작용한다. 즉 시력장애나 척수 신경 압박시 방사선 및 steroid 모두 사용 가능하다. 소아 말기 환자는 방사선 치료 유무에 관계없이 수술을 주로 시행하고 소아 초기환자는 장기간의 방사선 치료는 피하는 것이 좋다. ¹⁵⁾ Greenberger¹⁶⁾는 낮은 용량의 방사선 요법 치료후 발생한 5증례의 종양 환자를 보고하기도 하였고, Dimentberg¹⁷⁾는 방사선 치료와 관계 있음직한 종양으로 사망한 증례를 보고하기도 하였는데, 이는 합병증 및 병의 진행 정도가 낮을 때에는 치료의 기간과 정도를 최소화하는 게 좋다는 것이다. 본 증례의 환자들은 모두 병소의 부위가 제거 가능하며, 성장기의 환자이기 때문에 방사선 치료는 고려되지 않았다.

전신적 화학요법 치료는 prednisone, 6-mercaptopurine이 좋고 vinblastine, methotrexate, cyclophosphamide도 효과적이다. 열, 체중 감소, 극도의 피부 감염, 기관의 기능 장애같은 전신 병소를 가진 사람에게서는 금기시 되고 있다. 조직구 증식증의 화학 요법 치료는 종양환자의 경우보다 정의하기 쉽지 않는데, 이는 세포가 조직학적으로 양성으로 비록 다발성이 가능하고 시간에 따라 변화하여 죽음에 이르게 할 수도 있지만, 질환이 희귀하여 여러 형태와 임상 경로를 가지므로 약물 치료의 효과는 증명하기 어렵기 때문이다.¹⁷⁾ 단일 병소에서는 화학 요법 치료를 흔히 시행하지는 않는 것으로 되어 있는데, 이는 부작용을 보이는 경우도 있기 때문이다. eosinophilic granuloma 단일병소는

자연 치유가 나타나기도 하고 90-95% 회복율을 보인다. 그러나 본 증례 1에서는 병소가 협착, 설측 피질골을 파괴시켜 협착, 설측 연조직에 닿아 있기 때문에, 또 본 증례 2에서도 협측 피질골을 파괴시켜 협측 연조직에 닿아 있기 때문에 전신적 화학 요법을 시행하였으며, 현재까지 재발 소견의 징후는 골 병소 부위의 최근 방사선 사진상(사진 8, 9)으로 양호한 예후를 보이고 있다.

골 병소가 단일 병소로 1년 이상 존재하면 Hand-Schüller-Christian disease나 다수의 병소로 진행하는 것은 불가능하다. 피부, 임파절, 기관 포함시, 시상하기관 기능 이상시, 내부 장기 기능 이상을 포함하는 2세 미만의 어린이에서 질병이 발생시는 예후는 나쁘다.^{18, 19)} 즉 나이가 어릴수록, 피부를 포함할수록 예후는 나쁘고, 이는 분명한 다기관 질환을 나타낸다.^{15, 20)}

Laurence J.²¹⁾ 등은 1989년 Philadelphia 어린이 병원에서 1974-1987년사이 100명의 조직구 증식증으로 진단 받은 환자중 20-70% 환자에서 재발이 일어났으며, 치료 방법이나 연조직 침범 정도에 따라 다르겠지만, 다수의 병소를 가진 조직구 증식증 환자중 특히, 폐부, 비장 병소를 가진 경우 치사율이 높다고 하였다. 반면에 단일 병소의 재발은 극히 드물고 재발시 방사선 치료에 민감하며 재발된 단일 또는 다수의 병소에서 재치료는 대부분 성공적이다. 재발 및 병적 골절의 방지를 위해 진단후 2년



사진 8, 9. 각각 증례 1, 2 환자의 술후 1년2개월, 술후 1년되었을 때의 파노라마 사진상으로 양호한 예후를 보이고 있다.

동안 매달 추적 관찰이 추천되고 있다.²²⁾ 본 증례의 환자들은 화학요법치료와 재발 및 예후등을 위해 매달 소아과와 같이 추적 관찰하고 있다.

IV. 결 론

저자들은 6세 환자와 8세 환자에서 피질골을 파괴하고, 연조직을 침범한 eosinophilic granuloma 2례를 수술 요법을 동반한 화학 요법을 시행하였으며, 2년간의 추적 관찰 결과 좋은 예후를 보이고 있으나, 향후 주기적인 관찰이 필요하리라 사료되는 바로 이에 문헌 고찰과 함께 보고드리는 바이다.

참 고 문 헌

1. McLelland J., Pritchard J., Chu AC, : Histiocytosis X-Current Controversies. Hematol Oncol Clini North Am 1 : 47-62, 1987.
2. Osband, M.E. and Pocheld C. : Histiocytosis X ; An overview Hematol Oncol Clini North Am. 1 : 71-75, 1987.
3. Groopman J.E., Golde D.W. : The Histiocytic disorders ; a pathophysiologic analysis. Ann Intern Med. 94 : 95-107, 1981.
4. Watanabe S., Nakajima T., Shimosato Y., Sato Y.B.S., Shimizu K. : Malignant Histiocytosis and Letterer-Siwe disease ; Neoplasms of T-zone with histiocyte with S-100 protein. Cancer 51 : 1412-1424, 1983.
5. Cynthia K., Anonsen, M.D., Sarah S. Donaldson, M.D. : Langerhans' Cell histiocytosis of Head and Neck. Laryngoscope 97 : 537-542 1987 May.
6. Smith, R.J.H. and Evans, J.N.G. : Head and Neck Menifications of Histiocytosis X. : Laryngoscope, 94 : 395-399. 1984.
7. M. Dagenais, M.J.Pharaoh, P.A. Sikorski : The Radiologic Characteristics of Histiocytosis X. A Study of 29 Cases that in-

- volve the Jaws. oral surgery, oral Med oral Pathol : 74 : 230-6, 1992
8. Mawland R.S. : Xanthomatosis and Reticuloendothelial System. Arch. Int. Med. 42 : 661 1982.
9. Osband .M.E, Lipton .I.,M, Lavin P, et al : Histiocytosis X ; Demonstration of Abnormal immunity, T-cell Histamine H. Receptor Deficiency and Sucessful Tx. with Thymic Extract. N. Engl J Mek, 304 : 146-153, 1981
10. Broadbent V, and Prithard J : Histiocytosis X-current controversies. Arch Dis child 60 : 605-607, 1985.
11. Favara B.E., Macarthy R.C. and Mieray G.W. : Histiocytosis-X. Hum. Pathol.14. : 663-676, 1983.
12. R.A. Dimentberg, M.D., and K.L.B. Brown, M.Sc., M.D., F.R.C.S.C. : Diagnostic Evaluation of Patients with Histiocytosis-X. Journal of Pediatric Orthpedics.10 : 773-741, 1990.
13. Sweet R.M., Kornblut A.D. and Hyams V.J. : Eosinophilic Granuloma in the Temporal Bone. Laryngoscope, 89, 1545-1552, 1979.
14. R. Beverly Raney and Giulio J. D. Angio. : Langerhans' Cell Histiocytosis (Experience At Children's Hospital of Philadelphia, 1970-1984). Medical and Pediatric Oncology 17 : 20-28. 1989.
15. 이해용등. : 조직구 증식증 증후군의 임상적 고찰. 순천향대학교 의과대학 소아과학 교실. 소아과 제 36권 제10호 : 1417-1425. 1993.
16. Greenberg J.S.,Crocker AC., Vawterb G., Jaffe N., Cassidy J. R. : Results of Treatment of 127 Patients with Systemic Histiocytosis(Letterer-Siwe Disease, Hand-schüller-christian Syndrome and Multifocal Eosinophilic Granuloma) Medicine. 60 : 311-328, 1981.

17. R. Beverly Raney, J.R., M.D. : Chemotherapy for Children with Aggressive Fibromatosis and Langerhans' Cell Histiocytosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 26 : 58-62. 1989 october.
18. Komp D.M., Herson J., Starling K., Vietti T.J., Hvizdala E. : a Staging System for Histiocytosis X. An southwest oncology group study. *Cancer*. 47 : 798-800. 1981.
19. Lahey M.E. : Histiocytosis X, Ananalysis of prognostic factors. *J Rediatri*. 87 : 184-9. 1975.
20. V. Broadbent : Favorable prognostic features in histiocytosis X-bone involment and absence of skin disease. *Archives of disease in children*. 61 : 1219-1211. 1986.
21. Laurence J., DiNardo. M.D., Ralph F, Wetmore M.D. : Head and Neck Manifestations of Histiocytosis-X in Childen. *Laryngoscope* 99 : 721-724. 1989. July..
22. Nicholas Zachariades, Kalliopi Anastasea-Vlachou, Assimina Xypolyta and Christos Kattamis : Uncommon manifestations of Histiocytosis X. *Int J oral and Maxillofacial Surg*. 16 : 355-362. 1986.
23. David M. Alessi, M.D., Dennis Maceri, M. D. : Histiocytosis X of the Head and Neck *Surg*. Vol 118 : 945-948. 1992.
24. 정혜상등 : 한림대학교 의과대학 이비인후과학 교실 ; 측두골에서 발생한 호산성 육아종 1례. *인간과학*. 14호. 제11호. : 57 (781) - 60(784). 1990. November.