

악골에 생긴 조직구증-X의 임상증례 고찰

서울대학교병원 구강악안면외과

김종철 · 배양일 · 정기영

CLINICAL STUDY OF HISTIOCYTOSIS-X OF THE JAW BONES

Jong-Chul Kim, Yang-Il Bae, Ki-Young Jung

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, Seoul National University Hospital

Histiocytosis-X is a disorder characterized by proliferation of cells, phenotype of Langerhans' cells. Traditionally, these diseases include three subtypes of common histologic features and clinical findings respectively.

Eosinophilic granuloma shows a solitary or multiple skeletal lesions. Hand-Schüller-Christian diseases is a chronic form with skeletal and extraskeletal lesions. Letterer-Siwe diseases refers disease often fatal due to widespread extraskeletal lesions. Patients' chief complaints are frequent bone pain and swelling.

During recent 10 years in our hospital, 13 patients, 11 male and 2 female, were diagnosed as Histiocytosis X. And we evaluated clinical features, radiographic findings, histological characteristics and treatment modalities according to the each subtypes. Major treatment methods of the eosinophilic granuloma was a chemotherapy combined with local curettage, wide resection of the lesion should be performed carefully in selective cases.

Key words : LCH, Jaw, Curettage, Chemotherapy

I. 서 론

조직구증-X는 조직학적으로 양성 조직구의 비정상적 증식과 동반된 임파구 및 호산구의 침윤을 보이는 병소이다(그림 1). 과거 Hand(1893), Schüller(1915), Christian(1919), 등에 의해 처음 보고 되었으며, Letterer(1924), Siwe(1933)에 의해 다시 보고된 후, 1958

년 Lichtenstein은 eosinophilic granuloma를 포함한 상기질환이 같은 실체라 하여 조직구증-X라 명명하였다. 그후, 증식되는 조직구가 면역화학적, 전자 현미경적 소견으로 Langerhans' cell로 판명됨에 따라 "Langerhans' cell histiocytosis(LCH)"로 명명되고 있다(1985, Int. workshop in Philadelphia). LCH는 비교적 드문 질환으로 이중 두경부 발생률은 70~80

%로 보고되고 있으나, 악골에 생기는 경우는 이중 15% 정도이다. 저자들은 과거 10년간 LCH로 진단된 13명의 환자의 임상증례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례 분석

지난 1986년 1995년 사이 본과에 내원한 환자중 병리 조직학적으로 LCH로 진단된 환자는 모두 13명이었다. 이들의 의무기록지, 방사선 사진, 병리 조직학적 기록, 추적조사 및 환자 면담 등을 통한 증례분석의 결과는 다음과 같다.

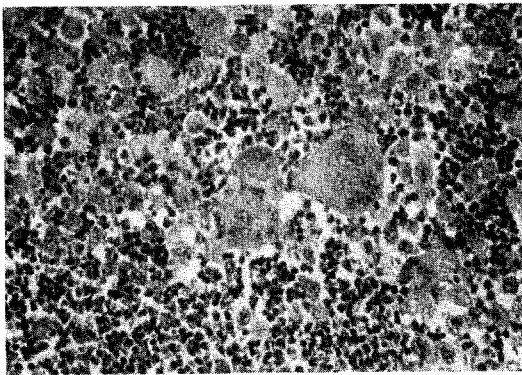


그림 1. 2세 여아의 조직사진으로 조직구의 증식 및 이들의 융합으로 인한 거대세포가 보이며, 임파구 및 호산구의 침윤도 보인다.

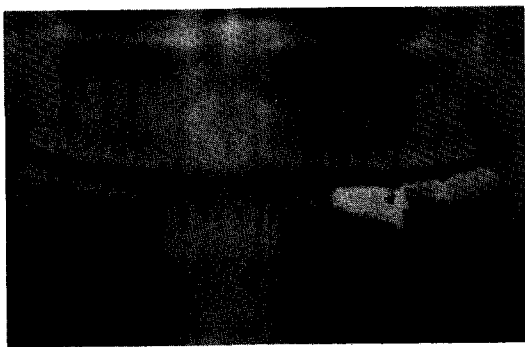
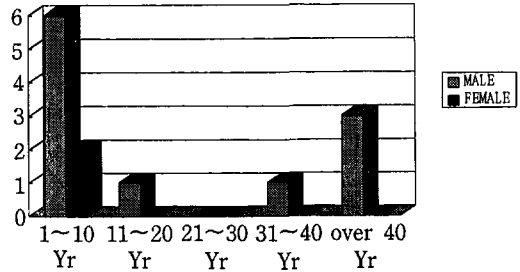


그림 2. 32세 남자 환자의 파노라마 사진으로 상하악 구치부, 특히 하악의 치조골 흡수 소견이 보인다. 환자의 주소는 치은퇴축과 지각파민이었으나, 조직검사 결과 LCH로 진단되었다.

1) 성별 및 나이

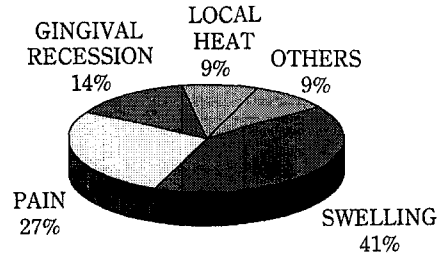
남성 11명, 여성 2명으로써 절대적 남성 호발을 보였다. 연령은 10세 미만에서 8명, 10대 1명, 40대 이상에서 3명으로 10세 미만에서 분명한 호발성향을 보였다(표 1).



(표 1)

2) 환자의 주소

표 2는 환자의 중복된 대답을 인정한 환자의 주소를 보여준다.



(표 2)



그림 3. 53세 남자 환자의 파노라마 사진으로 하악 좌측 구치부의 광범위한 병소 및 병적골절을 보이며, 이후 환자는 우측 구치부에서도 광범위한 병소로 진행되었다.

가장 흔한 주소는 악골주위의 종창이었으며 (그림 4) 그의 동통, 치은 퇴축등과 같은 치주염의 증상과 비슷한 경우였으며, 기타 국소적 발열감, 의치의 부적합, 치아의 지각과민 등이 있었다.

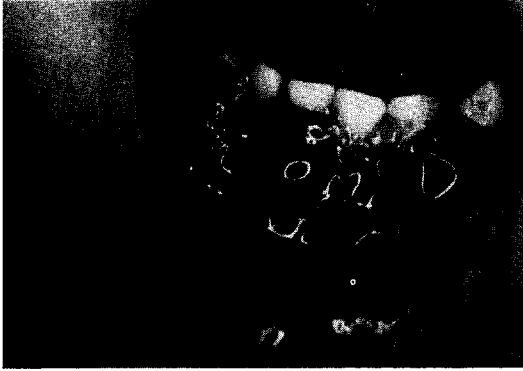


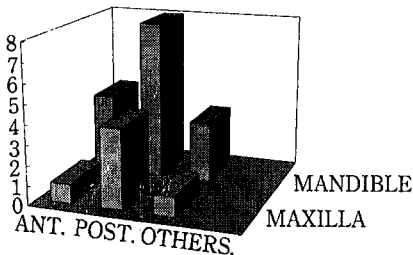
그림 4. 2세 여아의 구강내 병소부로 하악 전치부의 종창을 보여준다. 이 환자는 소파술 및 약물 치료로 좋은 예후를 보였다.

3) 병소의 위치

본과의 증례에서는 상악에서보다 하악에서 더 호발하였다(표 3). 악골에서 두군데 이상에서 발생된 경우도 4증례가 있었다. 악골 내에서의 위치는 구치부 부위가 가장 많았고, 전치부, 하악 우각순 순이었다.

4) 방사선학적 소견

두개골에서의 단일 병소 같은 경우에는 경계가 비교적 명확한 편이나 악골의 경우 다소 불분명하고 파괴적인 양상을 보인다(그림 6).



(표 3)

그러나 소아의 비교적 골내에 위치한 경우 다소 경계가 구분되어 지는 정도였다.(그림 5, 7) 피질골 또한 파괴되는 경우가 있으며 병적 골절을 보인 경우도 있었다.(그림 3) 방사선학적으로 치주염이나 낭종의 소견이 보인 경우도 있었다(그림 2, 7).

5) 임상적 초기진단

본과의 증례에서는 6증례에서는 H&E 염색만이 시행되었고, 7증례에서는 추가적인 S-100, 단백염색 양성반응으로 확진하였다. 그러나

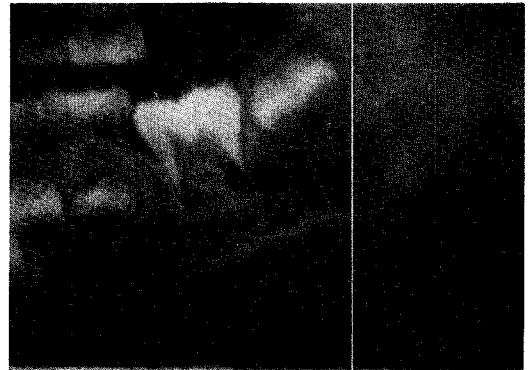


그림 5. 6세 남아의 파노라마 사진으로 좌측 하악 구치부의 악골내 병소를 보여준다.



그림 6. 44세 남자 환자의 두개 측면 방사선 사진으로 하악골의 심한 흡수를 보인다. 이 환자는 소파술을 시행하였으나 수술후 낙상에 의해 하악골이 골절되었다. 또한 폐에서 LCH의 소견이 있었다.



그림 7. 4세 남아의 파노라마 사진으로 상하악의 소구치가 낭종의 소견을 보이나 조직 검사상 LCH로 나타났다.

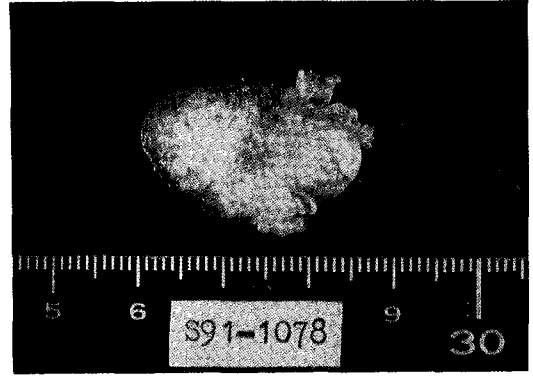
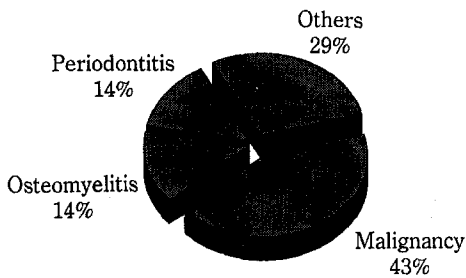


그림 8. 그림 4에서와 같은 환자의 사진으로 하악전치부의 국소적 소파술로 적출해 낸 종괴이다.



(표 4)

조직학적 이전의, 임상적 소견 및 방사선 사진상의 소견으로 본 진단은 악성종양으로 본 경우가 많았다(표 4).

그 다음으로는 골수염, 치주염으로 본 경우가 많으며, 기타 낭종(그림 7), 법랑아 세포종, 갈색종으로 본 경우도 각각 한 증례씩 있었다. 본과의 증례중 조직검사로 악골이외에서 LCH로 진단된 병소는 경부임파절 조직검사를 같이 시행한 한 증례가 있고, MRI에서 폐에서 LCH의 소견을 보인 증례가 하나있다. 그러나, 기타 다른 환자의 병력에서 중이염, 백내장, 장폐색 등이 보이는 바 이것이 LCH의 또다른 병소였을 가능성을 배제할 수 없다.

6) 치료 및 배후

본과의 경우 9증례에서 국소적 소파술(그림 8), 소아 환자 4명에서는 소아과에 의뢰해서 약물 치료를 하였고, 병적 골절등을 동반한

광범위한 병소의 경우는 2증례에서 광범위한 절제 및 악골 재건술을 시행하였다. 8세의 한 남아에서는 하악구치부 2×2cm의 궤양성 병소로 LCH로 병리조직 소견이 나왔으나 2개월 후 자연치유되었으며, 4년 후 추적 검사에서도 별다른 이상 소견이 없었다. 4명의 환자는 추적 검사가 되지 않았는데 이중 한 1세 남아는 상악, 사골동, 안아에 이르는 오른쪽 안면부의 거대한 병소를 가졌다. 재발된 경우는 국소 소파술이 시행되었던 한 증례와, 광범위한 절제가 시행되었던 한 증례에서 각각 보였다. 약물 치료를 한 4명의 소아를 포함한 6명의 환자에서는 평균 4년의 추적조사에서 재발된 증후가 보이지 않았다.

III. 총괄 및 고찰

LCH는 과거 문헌상 성별에 따른 호발 성별은 보이지 않거나, 남녀성비가 1.2~2:1의 약한 남성 호발을 보이거나²⁾, 본 교실의 증례에서는 5.5:1의 강한 남성 호발 성향을 보인다. 최근의 연구에서, LCH가 면역조절 기능이나 clone과 관계있다는 것과 연관시켜 볼때,³⁾ LCH가 인종에 따른 호발성향이 있다는 가설을 세울수 있으며, 따라서 전체적으로 남성에 호발하고, 특히 동양인에게 남성호발이 더욱 현저 하다고 할수 있겠다. 그러나 아직 통계적 자료 축적 부족으로 확언할 수는 없다. 과거 보고에 의하면

LCH는 대부분 10세 미만 또는 10대 초반의 소아에서 호발한다고 하며,⁴⁾ 본 증례에서도 대부분 10세 미만의 소아 환자가 대부분이었으나, 특별히 40대 이상에서 3명의 환자가 있었다. 이들의 과거 병력을 살펴보면, 진행된 만성 치주염 양상을 보여 왔거나(그림 2), 광범위한 악골내 이환으로 병적 골절을 동반한 상당히 진행된 상태로(그림 3) 환자는 치아동요나 부종 등의 병력이 상당히 장기간동안 있었다. 이를 고려하면 실제 발병시기는 훨씬 더 이전이라고 생각되며 LCH의 서서히 진행된 만성적 형태라고 생각된다.

문헌상 두경부에 발생한 LCH는 호발부가 두개골, 측두골 순이며, 악골에는 비교적 드문 편이고, 하악에 비해 상악에 호발한다고 보고하고 있으나,⁵⁾ 본 교실의 증례상에는 약 2배 가량 하악에서 호발하였는바 서양의 경우와 다르며, 역시 통계적 유의성을 가지기 위해서는 좀더 많은 증례분석이 필요하다고 생각된다. 소아의 경우에 있어서는 위치상으로 치아와 관련이 없이(치아우식이나 치주염 증상과 관련 없이) 악골 내부에서 병소가 발견된 경우가 4 증례에서 있었고(그림 5), 소아에서 전치부에 생긴 2증례는 모두 낙상에 의한 전치부 외상 후치은 부종 증상이 지속된 병력을 보였다. 성인의 경우 병력상 만성적인 치주염 증상으로 치은 퇴축 및 치아 동요의 증상이 장기간 지속되며(그림 2), 심한 경우 상하악의 광범위한 치조골의 흡수를 보였다(그림 6). 이와 관련하여 성인의 경우는 대체적으로 병소의 위치는 치조골 쪽에 가까이 있거나 병소의 진행양상이 치조골에서 골내로 진행되는 모습을 보이나, 소아의 경우는 다소 악골내로 위치하거나 악골내에서 생겨나 주위로 팽창하는 성향이 있었다. 이를 LCH의 병인론과 상관시켜 보면, 성인의 경우 치아우식이나 치주염등의 악골내 만성감염 등의 염증 유발소인에 대한 면역조절 기능의 변이에 따른 이차적인 원인이 우세하다고 볼수 있으며, 소아의 경우는 이러한 치주염 등 만성감염에 노출될 기회가 비교적 적으므로 유전적 면역기능 변화가 원인으로 작용했을 가능성이 많다고 생각할수 있다.

LCH의 병리 조직학적 진단은 통상의 H&E 염색으로 되나, S-100 단백질, peanut lectin, α -D-mannosidase, ATPase 염색 등의 특수 염색으로 좀더 확실한 진단을 얻을수 있고, CD1a-Ag 염색이나, 전자 현미경상 Birbeck 과립체는 LCH의 확진에 이용될수 있다.⁶⁾ 본 교실의 증례에서는 대부분 통상의 H&E 염색으로 확진되었으며, 몇몇 증례에서 추가적으로 S-100 단백질염색이 시행되었을 뿐이다. 비교적 조직학적인 감별진단은 어렵지 않다고 볼수 있다. 그러나 조직검사 이전의 임상적 초기 진단에서는 LCH로 본 경우가 없었다. 이는 LCH가 다른 병소에 비해 드물기 때문에 그렇기도 하고 임상적으로나 방사선상 특징적 소견이 보이지 않기 때문이다. 본 증례에서 악성종양으로 본 경우가 많은 것은, 방사선 사진상 경계가 불명확하고 치아를 전이시키지 않는 골파괴상이 많았기 때문이라 생각된다.

LCH는 과거 전통적으로 Hand-Schüller-Christian syndrome, Letterer-Siwe disease, eosinophilic granuloma로 분류되어 왔으나, 최근에는 비교적 좋은 예후를 보이는 단일성 골내 병소, 중간정도의 예후를 보이는 다방성 골내 병소 및 연조직을 침범한 병소, 예후가 불량한 골수 및 광범위한 내장기를 침범한 병소로 분류한다.(표 5)⁷⁾ 본 교실의 증례에서 폐에서의 MRI상 LCH 소견을 보인 한 증례가 있었고, 악하 임파선에서 조직검사상 LCH 소견을 보인 경우가 있었다.

Classification

- **Type 1, benign** : Monostotic
- **Type 2, intermediate** : Polyostotic
 - Type 2A : no soft tissue lesion
 - Type 2B : one or more soft tissue lesion
(may have hepatosplenomegaly)
- **Type 3, disseminated** : BM & Visceral Involvement

Alessi & Maceri (1992)

(표 5)

아직 LCH의 확립된 병인론은 없다. 또한 LCH는 자연치유가 되는 단일 병소에서부터, 광범위한 장기 치병으로 치명적인 경우도 있다. 최근의 연구에 의하면 LCH의 가능한 병인론으로, 신생물성 혹은 반응성 clone성 장애, cytokine 중재 장애, CMV, EBV 등 바이러스를 중재한 장애 등, 면역조절 기능의 이상이 대두되고 있다.³⁾ 본과의 증례를 살펴보면, 소아 환자의 2명에서 낙상에 의한 전치부 외상 후 치유 지연 및 부종을 처음 발견하였는 바, 이러한 외상이 염증반응을 일으키고, 이때 환자의 면역조절 이상으로는 LCH가 나타났을 가능성을 추측해 볼 수는 있다. 또한 악골의 경우 특수한 환경적 요인, 즉, 치아 우식증을 통한 염증의 악골내 파급 가능성, 치주염때의 만성적 염증이 LCH의 원인내지 소인으로 작용할 가능성은 있다. 그러나, LCH는 악골에서보다 다른 두경부의 골에 호발하는 점과, 호발 연령층을 고려할 때 소인으로서 큰 의미는 없어 보인다.

LCH는 그 예후의 다양성과 마찬가지로 치료법도 다양하다. 그리고 문헌상 보고된 바에 의하면 치료법에 따른 예후의 차이는 크지 않다. 작은 단일성 병소의 경우는 자연치유되는 경우가 상당수 있으며, 외과적 처치로는 국소적 소파술, 광범위한 절제술이 있고, vinblastine, etoposide 등의 약물요법, 150~1000 cGy의 낮은 방사선량의 방사선 치료, 이들의 병용된 치료법들이 있고, 최근 연구중인 면역 요법, 세포독성 요법이 있다. LCH는 과거에 종양성 병소로 이해될 때에는 외과적 절제, 방사선, 화학요법을 이용한 다소 적극적 치료법이 행하여져 왔다. 그러나 LCH의 치료 및 예후에 관한 통계적 자료가 축적되면서, LCH는 그 예후의 예측이 어려우며, 자연치유되는 경우가 상당수 보고되며, 약물 및 방사선 요법의 부작용등이 있다는 사실을 알게 되었다. 현재의 추세는 병소의 진행 상태를 주의깊게 관찰하면서 일단은 보존적 접근을 한다.⁸⁾ 병소의 크기가 진행된다면 외과적으로 소파술을 시행하고, 병소의 진행이 비교적 빠르거나 신경이나 인접 주위조직으로의 이환이 심각한 장애를 유발할 위험성 등이 있을 때는 약물 요법을

고려한다.

IV. 요 약

본과에 내원하여 LCH로 진단된 13증례를 고찰해 보면, 10세 미만의 남아에서 호발되었으며, 주증상은 부종 및 동통이었고, 임상적으로 악성종양과의 감별이 중요하며, 국소적 소파 및 약물 치료로 대체로 좋은 예후를 보였다. 그러나, 이는 악골에서만 경우를 보았을 때이며, LCH는 기본적으로 망상내피계가 존재하는 신체내 어느 곳에서나 생길 수 있으며, 실제 본과의 증례에서도 폐에서 LCH의 소견이 확인된 증례가 있었으며, 다른 증례의 환자에서도, 백내장, 결핵, 중이염 등의 병력이 있었던 바 이것이 LCH의 또다른 병소이었을 가능성을 배제할 수 없다. LCH는 비교적 좋은 예후를 기대할 수는 있으나, 좀더 장기간의 추적조사 및 전신적 검토, 관련 타과의 협조가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Sessa, et al. Treatment of Langerhans-cell histiocytosis in children. Experience at the Children's Hospital of Nancy, J Bone & Joint Surg American volume. 76(10) : 15 13-25, 1994.
2. Quraishi, et al. Langerhans' cell histiocytosis : Head and neck manifestation in children. Head & Neck. 17(3) : 226-31, 1995.
3. Egeler and D'Angio. Langerhans cell histiocytosis [Review], J Pediatrics. 127(1) : 1-11, 1995.
4. Fiorillo, et al. Bone lesions in Langerhans cell histiocytosis, Clinical Pediatrics. 32(2) : 118-20, 1993.
5. Irving, et al. Langerhans's cell histiocytosis in childhood : management of head and neck manifestations. Laryngoscope. 104(1 Pt 1) : 64-70, 1994.

6. Angeli, et al. Langerhans' cell histiocytosis of the head and neck in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 104(3) : 173-80, 1995.
7. Alessi & Maceri. Histiocytosis X of the head and neck in a pediatric population. *Arch otolaryngol Head Neck Surg.* 118(9) : 945-8, 1992.
8. Diane M. Komp, Concept in staging and clinical studies of treatment of Langerhas' cell histiocytosis. [Review], *Seminars in Oncology.* 18(1) : 18-23, 1991.