

□ 증      례 □

## 양측성, 재발성 자연기흉을 동반한 폐 조직구증 1예

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 건국대학교 의과대학 내과학교실\*

홍사준 · 안강현 · 이원연 · 공수정 · 용석중 · 신계철

= Abstract =

### A Case of Pulmonary Histiocytosis-X Associated with Bilateral, Recurrent, and Spontaneous Pneumothorax

Sa Joon Hong, M.D., Kang Hyun Ahn, M.D., Won Yeon Lee MD.,  
Sue Jung Kong, M.D., Suk Joong Yong, M.D. and Kye Chul Shin, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea*

*\*Department of Internal Medicine, Kunkuk University College of Medicine. Seoul, Korea*

Histiocytosis-X is a term used to define three diseases with similar morphologic characteristics : Letterer-Siwe disease, Hand-Schuller-Christian disease and Eosinophilic granuloma. In general, they differ in terms of their age of onset, severity of clinical course and site of involvement. Eosinophilic granuloma typically is seen in young adults.

Eosinophilic granuloma is diagnosed in the presense of diffuse pulmonary infiltrate, bony involvement. However, the pulmonary radiologic findings of eosinophilic granuloma are variable accordnary to stage of disease. therefore pathologic diagnosis of involving site is essential for confirmative diagnosis of eosinophilic grananuloma.

Pathologically. the three disease are characterized by granulomatous infiltration of alveolar septa and bronchial walls and often involvement of bone. The hallmark of this disease is proliferation of the Langerhans' cell. The identifying feature is the X-body or Birbeck granule that is present in Langerhans' cells and histiocytic cells found in the lung of EG patient.

We report a case of bilateral, recurrent and spontaneous pneumothoraces in a 21 year old man with pulmonary histiocytosis-X, which is confirmed by eosinophilic granuloma in bone marrow biopsy and ultrastructural examination in cells obtained from BAL.

**Key Words :** Pulmonary Histiocytosis-X, Recurrent Bilateral Pneumothorax

### 서      론

1940년 Lichtenstein등<sup>1)</sup>은 조직구와 호산구의 증식

을 특징으로 하는 골병변을 처음으로 호산구성 육아종(Eosinophilic granuloma)으로 명명하였으며 1944년 Engelbreth-Holm등<sup>2)</sup>에 의해 골병변을 동반한 호산구성 육아종의 폐침범을 처음으로 보고 하였다.

그후 조직의 조직구 침윤을 특징으로 하는 기본적인 병리소견이 유사한 질환인 Hand-Schuller-Christian 병과 Letterer-Siwe 병을 함께 Histiocytosis-X라 하였다<sup>3)</sup>. 조직구증-X는 폐만 침범하는 경우는 드물며 골의 침범이 약 20%에서 보고되며 그외 임파선, 피부, 점막, 뇌하수체, 간등을 침범하며 다양한 임상양상을 나타낸다<sup>3)</sup>. 진단을 위해서는 개흉적 폐생검 뿐 아니라 경기관지 폐생검(Transbronchoscopic Lung Biopsy)과 기관지 폐포 세척술(Bronchoalveolar Lavage)등을 시행하여 폐조직구증-X의 특징적인 전자현미경적 병리소견인 조직구내 Birbeck granule(X-body, Langerhan's granule or Pentalaminar X body)을 찾음으로써 확진할 수 있다<sup>4)</sup>.

본 저자들은 반복성 기흉을 보인 21세 남자에서 BAL로써 진단된 골침범을 동반한 폐 조직구증-X를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자 :** 최 O O, 남자 21세.

**주 소 :** 호흡곤란.

**현병력 :** 입원 2달전부터 호흡곤란과 마른기침이 있어 약국에서 투약받았으나 증세 호전이 없어 내원한달전 인근병원에서 폐결핵으로 진단받고 보건소에서 항결핵제를 계속 투약 받던중 내원 당일 갑자기 기침과 호흡곤란이 심해져 본원으로 내원 하였다. 내원 당시 환자는 호흡곤란, 기침, 전신 쇠약감, 미열, 2달간 6Kg의 체중감소가 있었다.

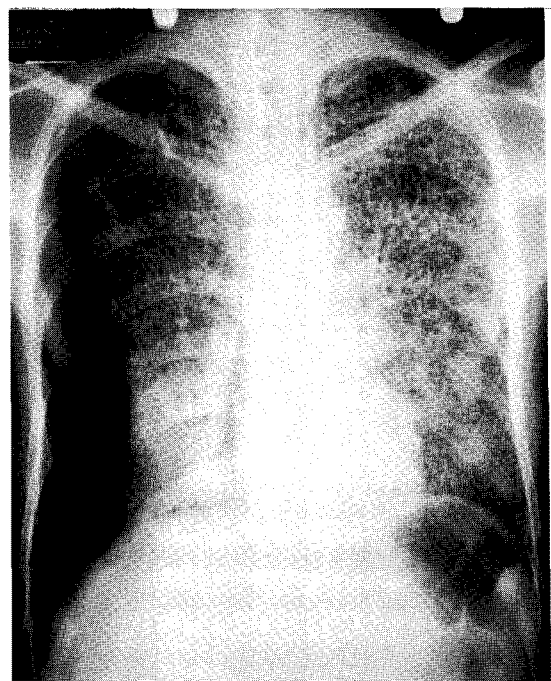
**과거력 :** 입원 1달전부터 폐결핵으로 보건소에서 항결핵제 복용.

**가족력 :** 특이사항 없음.

**이학적 소견 :** 입원 당시 혈압은 110/70mmHg, 맥박수 132회/분, 체온 37.7℃, 호흡수 28회/분였다. 의식은 명료 하였으며 외관상 급성 병색을 보였고 결막은 경도로 창백하였으며 공막 황달은 없었다. 경부강직 소견은 없었으며 안저소견은 정상 범위였고 경부 임파선은 촉진되지 않았으며 흉부 청진상 거친 호흡음과 함께 우측폐야의 호흡음의 감소와 빈맥이 있었다. 복부 촉진상 압통은 없었으며 비장은 촉진되지 않았고 그외 사지와 신경학적 검사상 이상소견은 없

었다.

**검사실 소견 :** 말초 혈액 검사상 혈색소 10.4g/dl, 혈구용적 42.9%, 백혈구 7,900/mm<sup>3</sup>(segment neutrophil: 68%, band: 9%, lymphocyte: 18%, monocyte: 4%, eosinophil: 1%), 혈소판 366,000/mm<sup>3</sup>를 보였으며 적혈구 침강속도는 28mm/hr로 증가 되어 있었다. 혈청 생화학 검사상 총단백 6.2mg/dl, 알부민 2.8mg/dl, alkaline phosphatase 130U/L였으며 동맥혈 검사상 PH 7.46, PCO<sub>2</sub> 29.6mmHg, PO<sub>2</sub> 44.2 mmHg로 심한 저산소증이 있었다. 흉강 삼관술시 배출된 흉막 삼출액 소견상 PH 7.0, 당 58 mg/dl, 단백 질 3.2mg/dl, LDH 594U/L, 세포는 응결 되었으나 다핵구 7%, 단핵구 51%, 호산구 42%였다. 폐기능 검사는 내원 당시 호흡곤란이 너무 심하여 시행하지 않았으나 내원 65일째 시행한 소견은 FEV<sub>1</sub> 2.17L(52% predicted), FVC 2.67L(54% predicted), FEV<sub>1</sub>/FVC 비는 85%였다. 폐확산능은 61%였다. BAL 세척액에서 전체 세포수는 1.7×10<sup>7</sup>cells/ml이었으며 백혈구는 단핵구 77.4% 임프구 19%, 호산구 3.4%, 중성구

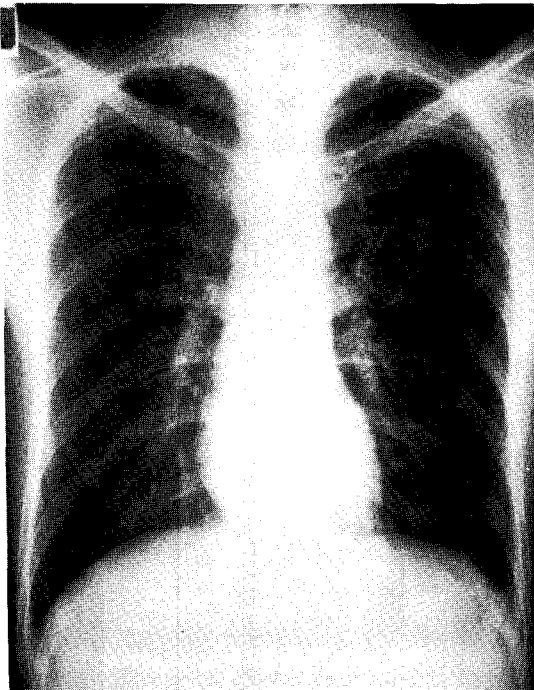


**Fig. 1.** Chest PA roentgenogram showing multiple scattered cystic and reticulonodular shadows with right pneumothorax.

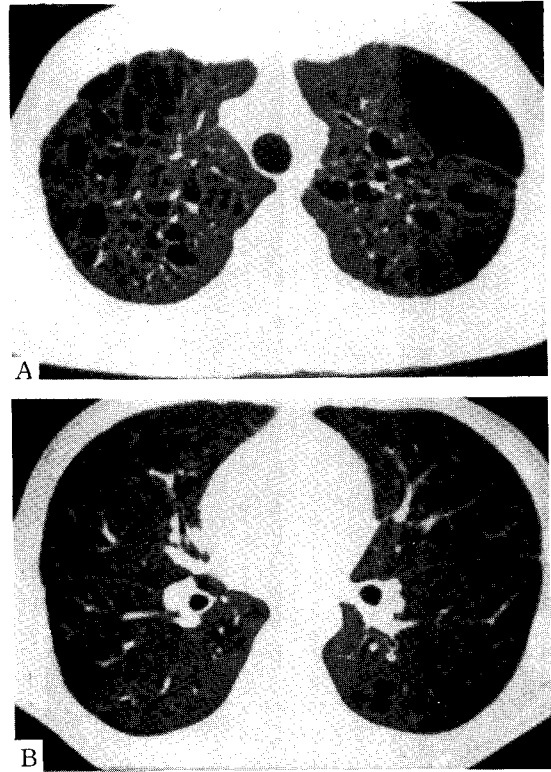
0.2%로 임파구와 호산구가 증가된 소견이었다.

**방사선학적 검사 :** 내원 당시 단순 흉부 방사선 사진상 양측 폐 전체에 망상결절 형태의 음영이 미만성으로 산재해있고 우측 폐야에 기흉이 동반되어 있었다(Fig. 1). 내원 3개월 후 시행한 단순 흉부 방사선 사진과 고해상도 전산화 단층촬영상 양측 상부와 중부폐야에 다양한 크기의 얇은 벽의 낭종성 병소가 관찰되며, 하부폐야는 비교적 보존되었고 좌상엽에 기포가 관찰되었다(Fig. 2, 3A & B).

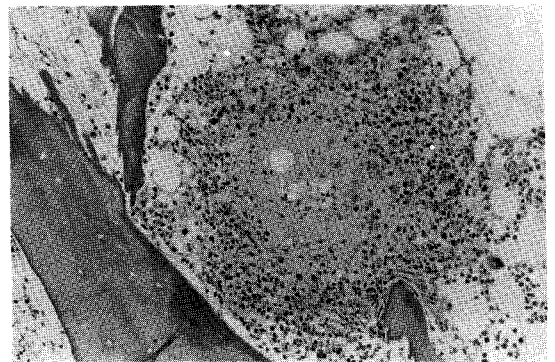
**병리학적 소견 :** 골수조직 검사상 호산구와 조직구의 침윤이 특징인 육아종 형성이 관찰되었으며(Fig. 4) 기관지 폐포 세척술을 시행하여 얻은 세척액으로 전자현미경 검사를 시행한 결과 조직구의 세포질내에 Birbeck granule(=X-body, Langerhans' granule)을 발견할 수 있었다(Fig. 5A & B).



**Fig. 2.** 3months later, as compared to previous chest PA, nodular densities and consolidation in both lung field is much decreased in this study, but still remained honey-comb appearance in both upper and mid lung field and large radiolucent cystic lesion is also associated in left lung.



**Fig. 3A & B.** HRCT showing both upper and mid lung field and both superior segment area shows multiple variable sized thin walled cystic lesion with bullae in left upper lobe, periphery.



**Fig. 4.** Section of bone marrow biopsy showing a granuloma : The central area of dissolution is surrounded by peripheral cells, which are largely eosinophilic granulocytes and some histiocytes.(H & E stain)

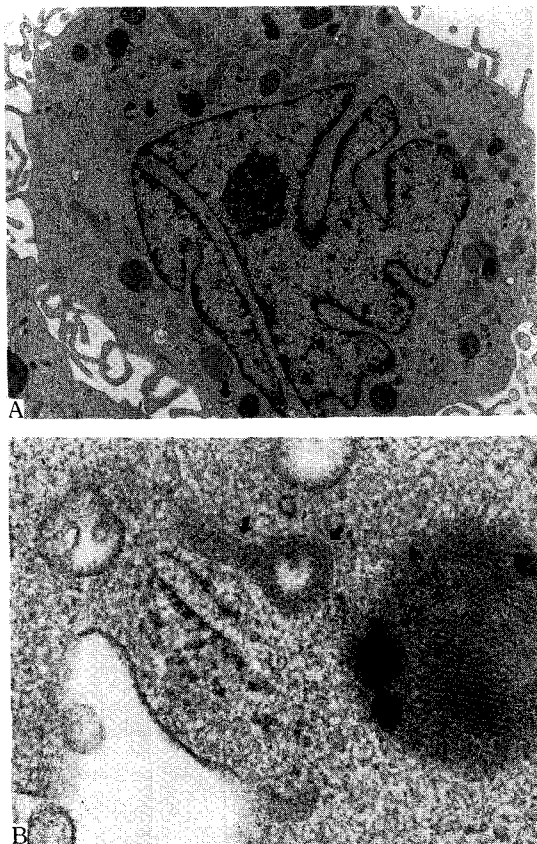


Fig. 5. Pulmonary histiocytosis X. Electron micrograph of Langerhans' cells obtained from bronchoalveolar lavage. Arrows indicate the typical X bodies (Birbeck granules) are seen. (5A : X 12,000, 5B : X 120,000)

**치료 및 경과 :** 환자는 양측성으로 반복되는 기흉으로 3개월간 입원하여 8 차례의 흉강삽관술과 2차례의 흉막유착술을 시행받고 호전되어 현재 외래로 추적 관찰중이다.

## 고 찰

폐 조직구증-X는 조직구와 호산구의 침윤과 괴사성 혈관염 및 진행되는 폐포 섬유화가 특징인 육아종형성 질환으로 원인은 불분명하나 호산구성 육아종환자의 폐조직 면역형광 검사에서 IgG와 보체(C<sub>3</sub>)가 폐포 및 모세혈관에서 발견되며 혈청에서 순환 면역복합체(circulatory immune complex)가 발견되는 것

으로 여러 연구에서는 면역학적 기전으로 설명하였다<sup>5)</sup>. Auld등은 조직조건상 육아종과 호산구의 침윤이 과민반응에 의한 것으로 주장하였고 Hood가 주장을 뒷받침 하였으나 말초혈액내 호산구의 증가가 없어 신빙성이 없다<sup>2,5,6)</sup>. 또한 감염체에 의한 염증반응으로 보고 원인균에 의한 균배양 검사를 시행 하였으나 동정되지 않았고 전자현미경상 조직구내 결절성 봉입체가 있어 바이러스에 의한 원인으로도 추측된적이 있으나 증명된 바 없다<sup>2,5,6)</sup>. 그외에 역학조사에서 호산구성 육아종환자중 흡연자가 90% 이상으로 보고되었고 흡연이 면역학적 자극제로 작용하여 면역학적인 변형이 발생하고 그 결과로 조직구가 비정상적인 증식을 한다고 보고된 적이 있다<sup>5,8)</sup>.

임상적 특징은 주로 젊은 성인남자에서 호발하며 고령에서 발생한 경우보다 더 중한 임상양상을 보인다<sup>3,6,9,10)</sup>. 호산구성 육아종환자중 1/4에서는 증세없이 지내다가 우연히 흉부 X-선으로 발견되며, 대부분에서 가장흔한 증세인 마른기침과 그외의 증세로서 호흡곤란, 흉통, 발열, 체중감소, 전신쇠약감을 나타내나, 환자의 증세나 이학적소견은 진단에 도움을 주지는 못한다. 그외에 자연기흉이 6~20% 까지 동반되며 그 중 1/2에서 양측성으로 발생하며 재발성일수록 예후가 나쁜것으로 알려져 있고, 골병변은 잘 침범하는 부위가 두개골, 골반, 늑골, 척추, 대퇴골, 상완골 등으로 약 20%에서 동반되며 약 15%에서 요봉증음, 드물게는 흉막삼출액을 동반한다<sup>6,7,9,10)</sup>. 본 환자의 경우 자연기흉이 양측성으로 재발하였으며 흉강삽관술 시 소량의 흉막삼출액이 관찰되었다.

폐기능 검사의 특징은 초기에는 제한성 환기장애를 나타내며 폐확산능 및 폐 탄성력이 감소하고 낭종성 병소로 진행되면 확산능은 계속 감소된 상태로 있고 전폐용적은 정상범위를 유지하고 잔기량은 증가되어 FEV<sub>1</sub>/FVC 비는 감소되는 폐쇄성 환기장애 양상을 나타낸다<sup>6,11)</sup>.

방사선학적으로는 산재성, 양측성으로 폐상부 2/3를 주로 침범하며 비교적 하폐야는 보존되어있는 소견이 특징적이고 질환의 초기에는 속립성양상으로 1~12mm 크기의 불규칙한 결절들이 산재해 있는 양상을 나타내고, 이 시기에는 폐포 경변(alveolar consolidation)이나 결절의 동공화는 드물게 나타나지만

결절이 커지면서 주위가 섬유조직으로 둘러싸인 후 동공화가 나타나고 동공이 서로 연결되어 커지면서 흉막 파열이 일어나서 자연기흉이 발생될 수 있다. 병변이 진행되면서 망상 결절성 양상 또는 벌집모양(Honeycomb) 양상이나 5~30mm 크기의 낭종이 형성되며 더 진행되면서 기포가 형성된다. 이런 벌집모양 양상은 주로 폐상부에 위치하며 조직구증-X의 특징적 소견으로 다른 질환과 감별점이 되기도 한다<sup>6~11)</sup>. 본 환자의 경우 초기에는 속립성양상을 보였으며 3개월후에는 낭종성 병변으로 진행되었다.

병리학적 검사는 확진을 위해서 필요하며 이질환의 특징인 조직구내 X-body(Birbeck granule)를 확인함으로써 진단이 가능하다. X-body는 전자현미경상 관찰할 수 있는 소견으로 측면에서 보면 Pentagonal rod-shape으로 직경 40~45nm 크기이며, 정면에서 보면 테니스 라켓 모양으로 관찰되고 표피, 진피, 임파선, 흉선, 편도선, 정상 폐조직, 섬유화 폐조직등의 Langerhans 세포에서 관찰 될 수 있으므로 호산구성 육아종의 진단에 특이적인 소견은 아니나 나타나는 임상양상과 연관하면 확진에 도움을 주는 소견이다<sup>4,10,11)</sup>.

또한 조직구증-X의 면역세포 표식자인 S-100단백질을 증명하는것도 진단에 중요한 과정이며 최근에는 BAL 세척액에 OKT6 monoclonal antibody를 반응시켜 면역형광검사 단계를 거쳐서 전자 현미경적 면역세포검사를 시행하여 이에 반응하는 Langerhans 세포를 찾음으로 진단에 도움을 줄 수 있다<sup>12,13)</sup>. 조직은 개흉적 폐생검이나 경기관지 폐생검으로 얻을 수 있고 기관지 폐포 세척술을 시행하여 세척액으로도 조직구내 X-body를 확인할 수 있다<sup>10,11)</sup>. 광학현미경상 특징은 초기병변으로 육아종이 형성되며 조직구, 형질세포, 대식세포, 호산구와 임파구등 많은 종류의 세포가 폐포중격을 따라 침윤되는 양상을 보이며 폐포는 비교적 보존되나 진행되면서 폐포판, 세기관지, 폐포등에 조직구의 침윤이 일어나며 이차적인 기종성(Emphysema) 변화가 일어난다. 초기에 골을 침범한 경우에는 골파괴와 호산구의 침윤 및 큰 대식세포의 침윤이 특징이며 진행되면서 호산구는 점차 감소하고 단핵구가 공포화되고 포말세포(foam cell)가 많아지며 섬유 결체조직으로 차게된다<sup>2,4,10,11)</sup>.

본 증례에서도 기관지 세척술을 시행하여 세척액에서 조직구내 X-body를 증명하여 확인할 수 있었다.

폐 조직구증-X와 감별진단이 필요한 질환은 방사선학적으로 나타나는 양상에 따라서 작은 결절 양상으로 나타나는 경우에는 육육종증, 진폐증, 속립성결핵, 과민성 폐장염, 전이성 폐암 등과 큰 동공성 결절인 경우 Wegener 육아종증, 류마티양 질환, 폐혈증성 색전증, 전이성 평평상피 세포암 등과 낭종양상인 경우 호발한 부위에 따라 주로 폐하부에 잘 침범하는 lymphangiomatosis와 감별진단이 필요하다<sup>8)</sup>.

치료는 증세가 없으면 필요없으나 과거에는 골병변이 있는 경우 소파술 및 방사선치료가 사용되기도 하였고 폐병변의 경우 폐섬유화를 유발 시킬 가능성이 있으므로 현재는 금기이며 치료 선택제로서 질환이 진행되는 경우에는 corticosteroid가 선택되지만 질환 자체가 자연치유되는 가능성이 있으므로 치료 효과를 판정하기에는 어렵다. 그러나 corticosteroid를 사용하여도 전신적으로 진행되는 경우에는 cyclophosphamide, vincristin, vinblastin 및 chlorambucil과 같은 cytotoxic agent를 사용할 수 있다<sup>10,11)</sup>. 본 증례에서 처럼 기흉이 반복적으로 재발되는 경우 치료 및 예방을 위하여 흉막강내로 tetracycline이나 bleomycin, talcum powder, corynebacterium parvum과 같은 물질을 주입시켜 흉막유착술을 시행할 수 있다<sup>10,11,14)</sup>.

예후는 노령, 다발성 또는 반복되는 기흉인 경우, 광범위하게 여러 장기를 침범한 경우에서 나쁘며 합병증으로는 폐섬유화, 폐성심과 급성호흡부전이 있으며 전체 사망율은 5% 이하이나 전신적으로 진행되는 양상인 경우 25~45% 이상으로 보고 된다<sup>8,10,11)</sup>.

## 요 약

본 저자들은 양측성으로 반복되는 자연기흉 소견을 보인 21세 남자 환자에서BAL은 시행하여 조직구내 Birbeck granule을 찾음으로써 확진할 수 있었던 골 침범을 동반한 폐 조직구증 1예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCE

- 1) Lichtenstein L, Jaffe HS : Eosinophilic granuloma of bone ; with report of a case. *Am J Pathol* **16**:596, 1940
- 2) Auld D : Pathology of Eosinophilic granuloma of the lung. *Arch Pathol* **63**:113, 1957
- 3) Basset F, Corrin B, Spencer H, Lacronique J, Roth C, Soler P, Battesti JP, Georges R, Chretien J : Pulmonary Histiocytosis X. *Am R R Dis* **118**:811, 1979
- 4) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL : Robbins pathologic basic of disease. 4th Ed, p 745, W.B. Saunders Company, 1989
- 5) King TG, Schwarz MI, Dreisin RE, Pratt DS, Theofilopoulos AN : Circulatory immune complexes in pulmonary eosinophilic granuloma. *Ann Intern Med* **91**:397, 1979
- 6) Friedman PJ, Liebow AA, Sokolff J : Eosinophilic granuloma of lung : Clinical aspect of primary pulmonary histiocytosis in the adult. *Medicine* **60**:385, 1981
- 7) Roland AS, Merdinger WF, Froeb HF : Recurrent spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med* **270**:73, 1964
- 8) Moore AD, Godwin JP, Muller NI, Naidich DP, Hammar SP, Buschman DL, Takasugi JE, de Carvalho CR : Pulmonary histiocytosis X : comparison of radiologic and CT findings. *Thoracic Radiology* **172**:249, 1989
- 9) Williams AW, Dunnington WG, Berte SJ : Pulmonary eosinophilic granuloma : A clinical and pathologic discussion. *Ann Intern Med* **54**:30, 1961
- 10) Baum GL, Wolinsky E : Textbook of pulmonary disease, 4th Ed, p 1312, Little, Brown and Company, 1989
- 11) Murray JF, Nadel JA : Textbook of respiratory medicine. p 1529, W.B. Saunders Company, 1988
- 12) Cagle PT, Mattioli CA, Truong LD, Greenberg SD, Immunohistochemical diagnosis of pulmonary Eosinophilic granuloma on lung biopsy. *Chest* **94**:1133, 1988
- 13) Chollet S, Soler P, Dournovo P, Richard MS, Ferrans VJ, Basset F : Diagnosis of pulmonary histiocytosis X by immunodetection of Langerhans cells in Bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Pathol* **115**:225, 1984
- 14) 강세용, 구양서, 인광호, 강경호, 유세화 : 반복성 기흉을 유발한 원발성 폐 조직구증-X. *대한내과 학잡지* **43**:126, 1992