

# 소아의 흉벽에 발생한 Langerhans 세포 조직구증의 치료

- 1례 보고 -

송 등 섭\*·지 행 옥\*·정 원 상\*·강 정 호\*·김 영 학\*·김 혁\*·이 철 범\*\*  
함 시 영\*\*·전 석 철\*\*\*·이 원 미\*\*\*\*·박 찬 금\*\*\*\*

=Abstract=

## Langerhans' Cell Histiocytosis in Chest Wall

Dong Seop Song, M.D.\*, Heng Ok Jee, M.D.\*, Won Sang Chung, M.D.\*, Jung Ho Kang, M.D.\*,  
Young Hak Kim, M.D.\*, Hyuck Kim, M.D.\*, Chul Bum Lee, M.D.\*\*\*, Shi Young Ham, M.D.\*\*\*,  
Seok Chol Jeon, M.D.\*\*\*, Won Mi Lee, M.D.\*\*\*\*, Chan Kum Park, M.D.\*\*\*\*

Langerhans' Cell Histiocytosis(LCH) is a disease of unknown origin, characterized by abnormal proliferation of Langerhans' cells. Previously, it has been called histiocytosis X, which included eosinophilic granuloma, Hand-Schüller-Christian's disease, and Letterer-Siwe disease. Any organs or tissues such as skin, lymph nodes, bone and bone marrow can be involved. However, LCH of chest wall is rarely reported in our country. We experienced a 18 month old male child, who had osteolytic lesion involving the rib with axillary lymph node metastasis. The tumor was confirmed as LCH after surgery.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:506-10)

Key word: 1. Thorax neoplasm

## 증 례

환아는 18개월된 남자로서 평소 건강하였으며 내원 2개월 전부터 알게 된 좌측 하흉부 종괴를 주소로 내원 하였다. 이

학적 검사상 좌측 8번째 늑골의 후측방 부위에서 단단하게 만져지는 종괴였다. 촉진시 압통이 있었고 크기는 3×2 cm이었다. 동측 액와 림프절도 1×1 cm의 크기로 촉진되었고 단단하며 압통이 있었다. 또한 우측 하흉부와 상복부에 걸쳐

\*한양대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of thoracic and cardiovascular surgery, College of medicine, Hanyang University

\*\*한양대학교 의과대학 구리병원 흉부외과학교실

Department of thoracic and cardiovascular surgery, Kuri Hospital, College of medicine, Hanyang University

\*\*\*한양대학교 의과대학 진단방사선과학교실

Department of diagnostic radiology, College of medicine, Hanyang University

\*\*\*\*한양대학교 의과대학 병리학 교실

Department of pathology, College of medicine, Hanyang University

논문접수일 : 2001년 5월 4일 심사통과일 : 2001년 6월 28일

책임저자 : 지행옥(133-792) 서울특별시 성동구 행당동 산 17번지, 한양대학교 병원 흉부외과학교실. (Tel) 02-2290-8461, 8470

(Fax) 02-2290-8462

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

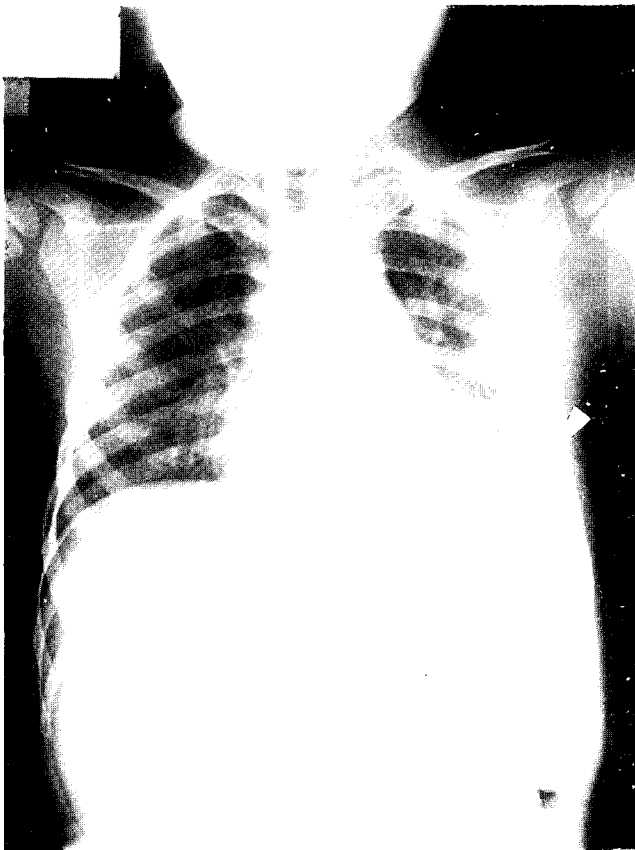


Fig. 1. Preoperative chest PA shows osteolytic lesion(arrow) of the left 8th rib.



Fig. 2. Preoperative chest CT shows destroyed 8th rib and associated soft tissue mass(arrow).

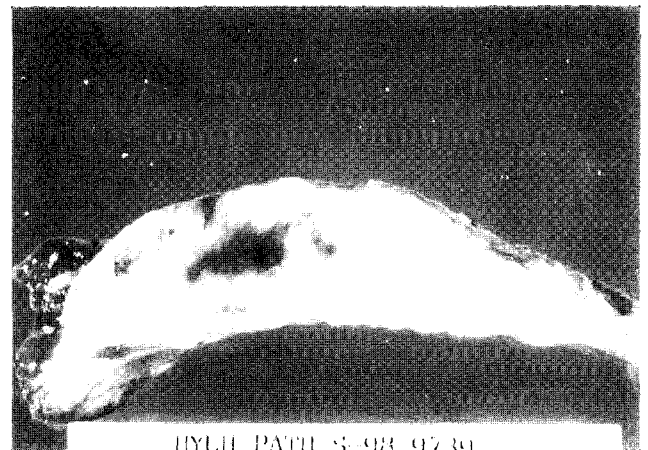


Fig. 3. Gross finding of LCH involving the 8th rib ; The rib is bulged out by yellowish-white fish flash soft tumor mass.

홍반성 구진이 있었다.

혈액학적 검사상 백혈구수 10800/mm<sup>3</sup>이고 분절형 37%, 림프구 55% 단핵구 6%, 호산구 2% 였다. 혈색소 12.5 g/dl, 혈소판 160000/mm<sup>3</sup>, ESR 28 mm/hr 였다. 생화학 검사상 단백질 7.4 g/dl, albumin 4.7 g/dl, ALT 24 units, AST 9 units 이었다. 혈청학적 검사상 HBsAb(+), EBV(-)였으며, IgG 1300 mg/dl, IgA 213 mg/dl, IgM 176 mg/dl, IgD 10 IU/ml, IgE Prist 185 IU/ml로 면역 글로불린 분획도 정상이었다.

입원시 시행한 단순 흉부 X-선 검사상 좌측 8번째 늑골의 골 파괴 소견(osteolytic lesion)이 있었다(Fig. 1). 흉부 단층 촬영상 좌측 8번째 늑골에 골 파괴 소견을 동반한 연부조직 종괴(expansile soft tissue mass with bony destruction)가 있었고 정도의 조영증강을 보였다(Fig. 2). 두개골을 포함한 전신 골격에 대한 X-선 촬영을 시행하였으나 늑골외의 이상 소견은 없었다. 수술 전 골 주사 촬영(bone scanning)을 시행하려 하였으나 보호자의 거부로 시행하지 못하였다.

수술을 전신마취하에 시행하였다. 수술시야의 육안 소견상 8번째 늑골을 침범하는 3×2 cm의 회백색의 종괴가 있었으며 이 종괴는 육안적으로 늑간 조직이나 흉벽 근육의 침범

은 없었다(Fig. 3). 동결 절편 조직 검사상에서 늑골의 Langerhans' cell histiocytosis로 진단되었다. 7, 8, 9번째 늑골의 부분 절제와 피부를 포함한 연부조직 전체의 En-bloc resection 및 액와 림프절 절제를 시행하였다.

병리조직학적 소견 : 8번째 늑골은 Langerhans 세포가 미만성으로 증식되어 있었고 호산구 및 림프구가 혼재되어 있었으며 bony trabecula는 종양세포에 의해 파괴되어 있었다(Fig. 4). 종양세포는 s-100 protein 염색상 양성으로 LCH로 확진 되었다(Fig. 5). 액와 림프절에서도 Langerhans 세포의 침윤이 확인되었다(Fig. 6).

수술후 우측 하흉부 및 상복부에 걸친 피부 발적 부위에 대하여 피부 조직 생검을 시행하였고 Langerhans 세포의 피부 침범이 확인되었다.

술후 12일째 소아과로 전과 되어 PDS와 Vinblastin으로 항

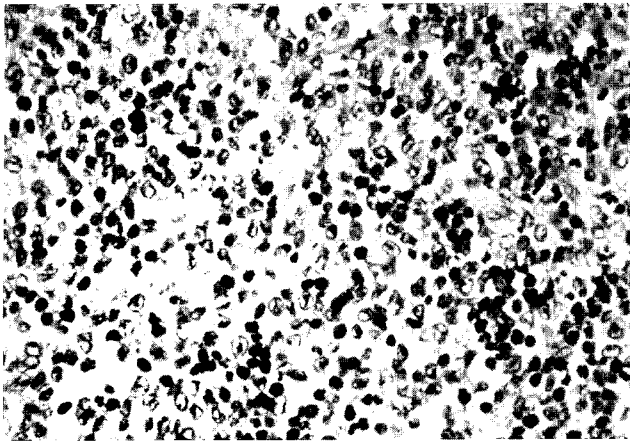


Fig. 4. Langerhans'cell histiocytosis involving the rib ; The loosely arranged histiocytes have oval nuclei with longitudinal grooves. Eosinophils are admixed. (H&E x400)

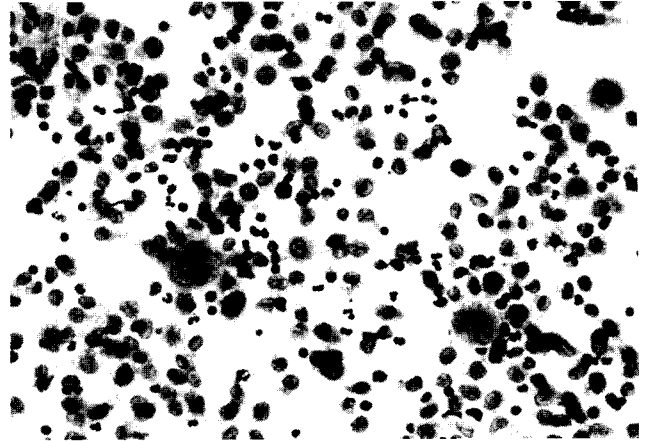


Fig. 6. Axillary lymph node shows uncohesive solid sheet of Langerhans'cells intermingled with lymphocytes. A few eosinophils, neutrophils and multinucleated Langerhans'cells are also seen.

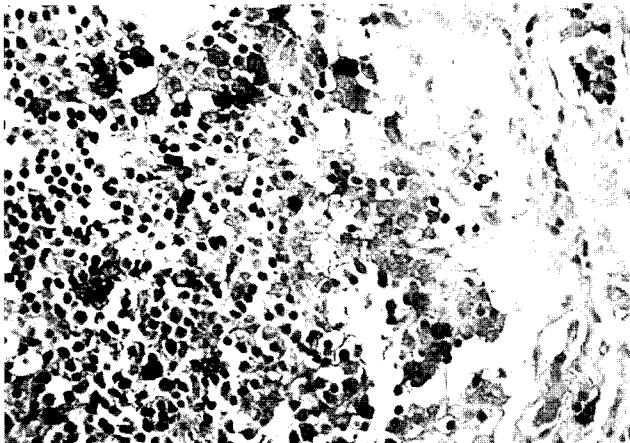


Fig. 5. Immunohistochemical staining for S-100 protein shows positivity in Langerhans'cells. (× 400)

암약물치료를 받던 중 자진 퇴원하였다. 외래 추적 관찰 중 12개월 경 배측(back)의 견갑골 사이 부근의 홍반성 구진의 피부 증상이 있어 피부 조직 생검을 시행하였고, Langerhans 세포의 피부 침범이 확인되었으나 이후 환자가 내원하지 않아서 외래 추적되지 않았다.

## 고 찰

Langerhans' Cell Histiocytosis(LCH)는 단핵성 식세포계(mononuclear phagocyte system)에 속하며 Langerhans 세포로 알려져 있는 조직구(histiocyte)의 비정상적 증식(abnormal proliferation)을 특징으로 하는 원인 불명의 질환이다. 과거에 eosinophilic granuloma, Hand-Schüller-Christian씨 병 및 Letterer-Siwe씨 병으로 불리던 질환들을 1953년 Lichtenstein<sup>1)</sup>

이 임상적, 병리학적인 공통점에 근거하여 이를 총칭하여 histiocytosis X로 명명하였고, 이후 병리학적 소견상 Langerhans 세포와 Langerhans 세포에 존재하는 Birbeck 과립의 존재가 밝혀지면서 현재는 LCH로 부르고 있다.

발생 빈도는 15세 미만의 소아에서 연간 20만명당 1명의 빈도를 보이는 질환으로 신생아기부터 성인에 이르기까지 어느 연령대에도 나타날 수 있는 질환이다. 1세에서 4세 사이의 연령대에서 가장 흔하게 보고되고 있으며, 남녀 성비는 비슷하지만 연구에 따라 남아가 여아보다 2배까지 흔하다는 보고도 있다<sup>2)</sup>.

매우 다양한 임상 양상을 보이는데, 골만을 단일 병소로 침범하여 자연 치유(spontaneous regression)되는 형태로 특별한 치료가 필요하지 않는 경우부터 다발성의 병변이 한 기관 혹은 여러 기관을 침범하여 생명을 위협하며 적극적인 치료를 필요로 하는 형태까지 다양한 임상경과를 보인다. 진단 당시에 발견되는 임상 소견으로는 종괴가 가장 흔하다. 종괴는 가벼운 통증외에는 다른 증상이 동반되지 않는 경우가 많아 특히 소아에서 외상후 혈종등으로 간과되어지는 경우가 많고, 피부 병변이 동반된 경우에도 두피 침범이 많고 증상이 심하지 않은 경우가 대부분이기 때문에 지루성 피부염등 가벼운 피부질환과 감별진단을 요한다. 피부, 림프절, 간, 비장, 폐 및 조혈기관을 침범하며 피부 및 점막 병변, 간 비종대, 폐 증상, 조혈 장애, 위장관 증상 등이 있을 수 있고 중추 신경계 증상으로 요붕증<sup>3)</sup>이 동반되기도 한다. 가장 흔히 침범되는 부위는 골침범이 가장 많다. 골의 용해성 병변은 가장 흔한 소견으로 되어 있고 특히, 두개골, 늑골, 척추골, 골반, 대퇴골, 안면골의 순이다<sup>1)</sup>.

LCH의 원인은 확실하지 않으나 임상 및 병리학적인 연구

를 통하여 발생기전을 밝히려는 노력이 있어왔으며 클론성 질환, Langerhans cell의 cytokine 매개성 세포 증식, 혹은 바이러스 감염에 의한 반응성 질환이라는 세가지 가설로 설명하고 있다. 첫째, 클론성 질환(clonal expansion)이라는 설명으로 LCH 환자의 조직 소견상 세포분열의 수 또는 형태가 종양 세포와 다르고 비전형적 세포의 수 또한 많지 않아 종양성 질환이라고 말하기 힘든 점이 있다. Groopman등<sup>4)</sup>은 면역 기능 중 특히 T 림프구의 기능 이상을 보고하였고, 말초 혈액 림프구의 표현형 분석 결과 억제 T림프구(T8)가 상대적으로 부족하여 CD<sub>4</sub> : CD<sub>8</sub> 비율이 증가하였다고 하였다. 둘째, Langerhans 세포의 cytokine을 매개로한 증식(cytokine-mediated proliferation of Langerhans cells)이라는 가설이다. 피부에서 항원에 대한 방어체계의 제 1선인 Langerhans 세포는 cytokine에 의하여 up-down regulation을 받는다. Langerhans 세포가 외부의 항원에 노출되었을 때 일어나는 항원 인식 과정과 이후 면역 체계의 연쇄반응(cascade of immune system) 중 어딘가에서의 오류로 인해, 과도한 양의 cytokine이 생성되거나 cytokine의 활성 조절의 실패로 인하여 LCH가 발생한다고 설명한다. LCH에 특이하게 관여하는 cytokine cascade는 아직 밝혀진 바 없으나 LCH 침범 조직에서 특정 cytokine 치의 증가가 보고된바 있으며 GM-CSF(granulocyte-macrophage colony stimulating factor)와 TNF- $\alpha$ 가 Langerhans cell 생성에 관여하는 것으로 밝혀진 바 있다<sup>5)</sup>.

셋째, 바이러스감염에 이차적 반응으로 발생한다는 가설이다. LCH는 면역 체계(immunoregulation)에 매우 중요한 기능을 하는 단핵성 식세포계(mononuclear phagocyte system)에 속하기 때문에 LCH 환자에서 면역 기능 이상이 동반되는 경우가 많다. LCH 환자에서 면역기능 이상을 밝히려는 노력이 있어 왔으나 분명하게 밝혀진 바는 아직 없다. 그러나, immunoglobulin, mitogen response, T-suppressor cells와의 관련성에 대한 연구가 이루어지고 있고 이러한 반응의 시작이 바이러스 감염에 의한 반응이라는 주장이다. McClain등<sup>6)</sup>에 의하여 human T-cell viruses type I,II,III, adenovirus, CMV, EBV, parvovirus, herpes simplex virus, human herpes virus type 6 등 LCH의 원인이라고 추정되어지는 바이러스에 대한 PCR 혹은 in situ hybridization 결과 음성으로 판명되었다. 그러나, Leahy등<sup>7)</sup>은 human herpes virus가 림프구의 비전형적 혹은 이상 증식을 유발한다는 가설하에 LCH 환자의 침범 부위에서 HHV-6의 동정을 시도하여 30명의 환자 중 14명(47%)에서 HHV-6의 존재를 확인하였다.

LCH의 병리조직학적 소견은 병소로부터 생검시 Langerhans 세포, 림프구, 포말성 대식구, 호산구 등 다양한 세포들의 혼합이 관찰되며 Langerhans 세포의 이상 증식이 주된 병리 소견이다. 또 전자 현미경을 이용하면 세포질내에

중양의 지퍼같은 황문을 가진 테니스 라켓 형태의 소기관(inclusion body)인 Birbeck 과립을 확인 할 수도 있다. 1983년 Watanabe등<sup>8)</sup>은 특정 조직구에서 신경조직 특이 단백질인 S-100 단백을 확인하였고, 이러한 조직구들은 주로 림프 기능 기관의 T세포 의존영역(T cell dependant area)에 존재하므로 T-zone histiocytes with S-100 protein이라 했다. 대식세포와 단핵세포는 S-100a protein에 양성을 보이는 반면 Langerhans 세포는 S-100b protein에 양성을 보여 차이를 보인다. 따라서, LCH는 조직소견과 면역세포 화학 염색상 S-100 protein 양성인 Langerhans 세포를 증명하거나, 전자 현미경상 세포질내의 Birbeck 과립의 증명을 통하여 진단할 수 있다

치료는 수술요법, 방사선 요법, 화학 요법의 세가지가 모두 이용된다. 일반적으로 국한성 골병변의 경우에는 소파술 또는 골절제술 만으로도 좋은 예후를 기대 할 수 있으며, 낮은 용량의 방사선 요법도 효과적인 것으로 알려져 있다. 전신적 LCH 경우의 치료는 대부분 항암 화학 요법이며 치료제는 chlorambucil, cyclophosphamide, cytarabine, daunomycin, ectoposide, mercaptopurine, methotrexate, vinblastin 및 vincristine 등이 있으며 corticosteroid와 함께 사용되기도 한다<sup>2)</sup>.

임상적 병기는 연령, 침범 골과 장기의 수, 장기 기능 이상의 유무 등에 따라 결정된다. 드문 경우로 출생시 또는 신생아기에 전신성의 구진, 소포 등의 피부 병변을 보이는 선천성 자연 치유성 LCH의 경우는 수주에서 수개월에 걸쳐 자연 치유되는 경우도 있는 등 피부만을 침범한 단일 병소의 경미한 경우는 자연치유 되는 경우도 있으나 다발성의 신체 기관 침범으로 생명을 위협하기도 한다. 진단 당시의 환자의 연령, 침범기관의 수 및 침범기관의 기능 장애 유무가 중요하며 진단시 나이가 2세 이상이고, 침범기관의 기능 장애가 없는 경우에 예후가 좋은 것으로 되어 있다<sup>2)</sup>.

본 증례는 늑골의 단일 골 병변에 동측 액와절 침범 및 피부 침범이 있어 수술적 절제 후 항암 화학 요법을 추가로 시행하였고 장기적인 추적 관찰이 필요하다고 생각되어 진다.

## 참 고 문 헌

1. Lichtenstein L. *Histiocytosis X: integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease", and Schüller-Christian disease" as related manifestation of a single nosologic entity.* Arch Pathol 1953;56:84-102.
2. Maarten Egeler R, D'Angio GI. *Langerhans cell histiocytosis.* J Pediatr 1995;127:1-11.
3. 박희철, 신호승, 홍기우. 노봉증을 동반한 흉골의 호산구성 육아종 치험 1례. 대홍외지 1986;19:325-30.
4. Groopman JE, Golde DW. *The histiocytic disorders. a pathophysiologic analysis.* Ann Int Med 1981;94:95-107.
5. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J.

- GM-CSF and TNF- $\alpha$  cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells.* Nature 1992;360:258-61.
6. McClain K, Jin H, Gresik V, Favara B. *Langerhans Cell Histiocytosis: lack of viral etiology.* Am J Hematol 1994; 47:16-20.
7. Leahy MA, Krejci SM, Frienash M, et al. *Human herpes virus 6 is present in lesions of Langerhans Cell Histiocytosis.* J Invest Dermatol 1993;101:642-5.
8. Watanabe S, Nakajima T, Shimosato Y, et al. *Malignant histiocytosis and Letter-Siwe disease; neoplasms of T-zone histiocyte with S-100 protein.* Cancer 1983;51:1412-24.
7. Leahy MA, Krejci SM, Frienash M, et al. *Human herpes*

**=국문초록=**

Langerhans 세포 조직구증(LCH, Langerhans' Cell Histiocytosis)은 Langerhans' cell histiocyte의 이상 증식을 특징으로 하는 원인 불명의 질환이다. 이 질환은 eosinophilic granuloma, Hand-Schüller-Christian씨 병, Letterer-Siwe 병을 포함하는 것으로 과거에는 histiocytosis X로 불리던 질환이다. 피부, 림프절, 골, 골수 및 체내 모든 조직과 기관을 침범할 수 있으나 국내에서 흉벽에서 발생한 예는 보고된 증례가 많지않다. 18개월 된 남자 환자에서 흉벽의 늑골에서 기원하여 골용해 소견을 동반한 종괴가 있어 수술적 절제한 후 LCH로 확진된 증례가 있어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.