

랑게르한스세포 조직구증 환아에서 발생한 속발성 경화성 담관염 1례

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 소아과학교실

김자형 · 최보화 · 김경모 · 문형남

A Case of Secondary Sclerosing Cholangitis in Langerhans Cell Histiocytosis

Ja Hyung Kim, M.D., Bo Hwa Choi, M.D., Kyung Mo Kim, M.D.
and Hyung Nam Moon, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Ulsan,
Asan Medical Center, Seoul, Korea

Sclerosing cholangitis is a chronic cholestatic disease characterized by inflammation and obliterative fibrosis of the bile ducts, leading to biliary cirrhosis and ultimately to liver failure. In children, sclerosing cholangitis is known to be associated with Langerhans cell histiocytosis, as well as with congenital immunodeficiencies and cystic fibrosis. Secondary sclerosing cholangitis is suspected in Langerhans cell histiocytosis with chronic cholestasis, liver dysfunction and portal hypertension. Unlike primary sclerosing cholangitis, the cholangitis associated Langerhans cell histiocytosis is destructive in nature and progresses more rapidly to biliary cirrhosis, therefore uniformly the prognosis is poor. In this setting, liver transplantation should be considered early in children with sclerosing cholangitis complicating Langerhans cell histiocytosis before end-stage liver failure and variceal bleeding. We experienced a case of secondary sclerosing cholangitis in Langerhans cell histiocytosis in a 2-year-old boy. We report this case with brief review of the related literatures. (*J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 4: 120~124)

Key Words: Secondary sclerosing cholangitis, Langerhans cell histiocytosis

서 론

랑게르한스세포 조직구증은 단핵성 식세포계

(mononuclear phagocytic system)에 속하는 조직구가 국소적 혹은 뼈, 간, 비장, 폐, 림프절, 골수 등과 같이 체내의 여러 부위에 증식하는 것을 특징으로 하는 원인 불명의 질환으로 장기 침범의 정도에 따라 다양한 증상을 초래한다¹⁾. 여러 장기로 진행된 파종성 랑게르한스세포 조직구증에서는 진단 당시 간을 침범한 경우가 16~36%로 주로 2세 이하에서 흔하며^{2,3)} 30~40%에서 간종대를 보이고

접수 : 2001년 3월 9일, 승인 : 2001년 3월 24일
책임저자 : 김경모, 138-040, 서울시 송파구 풍납동 388-1
울산의대 서울중앙병원 소아과학교실
Tel: 02-2224-3380, Fax: 02-473-3725

총 빌리루빈, 직접 빌리루빈, AST, ALT, r-glutamyltransferase, alkaline phosphatase 증가와 같은 간기능의 이상을 관찰할 수 있다.

그 발병기전은 랑게르한스세포와 염증 세포들의 직접적인 간내외 담도 침윤과 이로 인한 담도의 파괴, 담도 주위의 섬유화가 진행되어 속발성 경화성 담관염을 유발하는 것으로 생각되며 병리조직학적 소견으로는 간내 소엽담소관의 협착, 간문맥의 섬유화, 담도 주위의 섬유화 및 염증세포의 침윤 등을 보여 원발성 경화성 담관염과 유사한 조직 소견이 관찰된다⁴⁾.

임상경과는 랑게르한스세포 조직구증에서 발생한 속발성 경화성 담관염의 경우 원발성 경화성 담관염보다 간부전까지의 진행이 빨라 1~2년 내 간경변이나 간문맥 고혈압, 간부전 등으로 진행되고 항암요법에 잘 반응하지 않으며 원인 질환인 랑게르한스세포 조직구증 자체가 진행하지 않더라도 간부전은 진행되어 그 예후가 나쁘므로 조기 간이식이 고려되어 진다^{5,6)}. 이에 저자들은 지속적인 황달 및 간비종대를 주소로 내원한 랑게르한스세포 조직구증 환아에서 발생한 속발성 경화성 담관염 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 김○○, 2세, 남아

주 소: 지속적인 황달 및 간비종대

과거력: 출생시 체중은 3.2 kg으로 정상 만삭 질식 분만으로 출생하였고 주산기 문제는 없었으며 예방 접종은 예정대로 시행받았다. 다른 질환이나 입원의 과거력은 없었다.

가족력: 가족력상 특이사항 없었다.

현병력: 입원 2주전부터 발생한 복부 팽만과 황달 및 회색 대변을 주소로 본원 응급실 방문하여 당시 시행한 혈액검사상 AST, ALT, 총 빌리루빈의 증가와 간비종대가 발견되어 본원에 입원하였고, 이학적 검사상 두피에 구진과 자반성 발진이 발견되어 시행한 조직검사상 표피 및 진피에 랑게르한스세포의 침윤을 보여 랑게르한스세포 조직구

증으로 진단받았다. 이후 vinblastine과 prednisolone으로 항암요법을 시작하였고 항암요법 진행하면서 외래 추적 관찰 중에 지속적인 AST, ALT, 총 빌리루빈의 증가 소견과 간비종대의 호전이 보이지 않아 정확한 검사 및 치료를 위해 재입원하였다.

이학적 소견: 입원 당시 체온은 37°C, 맥박은 110회/분, 호흡은 25회/분, 혈압은 100/51 mmHg이었으며 체중은 10 kg (10~25 백분위수), 신장은 79 cm (3~10 백분위수), 머리둘레는 45 cm (3~10 백분위수)였다. 환아는 외견상 아파 보였으나 활동력은 비교적 양호하였다. 공막에 황달이 관찰되었으나 결막은 붉었으며 인두 발적이나 편도 비대는 없었고 전신에 만저지는 림프절은 없었다. 흉부는 대칭적으로 팽창되고 호흡음은 깨끗하였으며 심박동은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 팽창되어 있었으며 간과 비장이 5 cm 정도로 촉진되고 장음은 항진되어 있지 않았다. 사지에 기형이나 함요부종은 없었다.

검사소견: 입원당시 말초혈액 검사상 혈색소 9.7 g/dL, 적혈구 용적치 29.2%, 백혈구 9,500/mm³ (호중구 65%, 임파구 25%, 단핵구 6%), 혈소판 73,000/mm³였고 생화학적 검사상 혈청 AST/ALT 185/138 IU/L, protein /albumin 6.0/2.7 g/dl, total bilirubin 2.5 mg/dL, direct bilirubin 1.6 mg/dL, γ-GT 926 IU/L, alkaline phosphatase 3,149 mg/dl, prothrombin time은 103% (0.96 INR)였다. 간염 표지자 검사상 anti-HAV Ab IgM/IgG (-/-), HBsAg/Ab (-/-), anti-HCV Ab (-)였고, CMV IgM/IgG (-/-), EBV-VCA IgG/IgM (-/-), EBV EA IgM (-)로 모두 음성이었다.

방사선학적 소견: 흉부 및 골격계의 방사선학적 검사상에는 특이소견 없었고 복부 초음파검사서 간비종대를 보였으나, 간내담도나 총담관의 확장은 관찰되지 않았다. 내시경 검사상 경한 식도 정맥류가 관찰되었고 내시경적 역행성 담도조영술 시행에서도 총담관의 협착이나 확장은 없었고 간내담도의 분지가 잘 관찰되지 않는 소견을 보였다 (Fig. 1).

병리조직학적 소견: 간 조직 검사상 간외담도의

협착이 없는 것 이외에는 원발성 경화성 담관염과 유사한 간내 소엽담소관의 소실과 증식, 간문맥의 섬유화, 담도 주위의 섬유화 및 염증세포의 침윤 등의 소견을 나타내었다. 그러나 실제 담도 주위나 담도 자체의 랑게르한스세포 침윤은 관찰되지 않았다(Fig. 2).

치료 및 경과: 환아는 랑게르한스세포 조직구증 및 이로 인해 이차적으로 발생한 속발성 경화성 담관염 진단하에 입원 9병일째부터 vinblastine과 prednisolone으로 항암요법을 시작하여 11번 주기를 완료하였다. 이후 추적관찰 중 지속적인 간비중

대를 보이고 양측 골수 침범이 새로 발견되었으며, 경구개 및 피부에도 랑게르한스세포의 침윤을 보여 파종성 랑게르한스세포 조직구증로 진단하여 vincristine, prednisolone, cytoxan, adriamycin으로 항암요법을 변경하여 10번 주기를 진행하였다. 그러나 마지막 시행한 복부 초음파검사상 전반적으로 간염증이 거칠며 좌엽 담도의 확장이 관찰되고 혈액검사에서 AST 148 IU/L, ALT 80 IU/L, 총 빌리루빈 1.6 mg/dl로 여전히 상승된 소견을 보였다. 환아는 퇴원 후 외래 추적 관찰하면서 항암요법을 진행하던 중 진단 24개월째에 발열과 빈호흡으로 재입원하였으며 *Escherichia coli* 감염으로 인한 패혈성 쇼크로 사망하였다.



Fig. 1. Endoscopic retrograde cholangiogram shows the opacification of the intrahepatic bile ducts are not noted. Extrahepatic ducts are normal.

고 찰

경화성 담관염은 소아에서는 비교적 드문 질환으로 원발성 혹은 이차적인 원인에 의해 담관의 염증과 섬유화가 일어나 담관의 협착이나 폐색, 혹은 확장이 발생하여 결국 담즙성 간경화나 간문맥 고혈압, 간부전으로 진행한다고 알려져 있는 만성 담즙 정체성 질환이다⁷⁾.

원발성인 경우 젊은 남성에서 호발하며 서양에서는 성인의 경우 50~75%에서 만성 염증성 장질환, 주로 궤양성 대장염과 혼하게 병발하는데 이

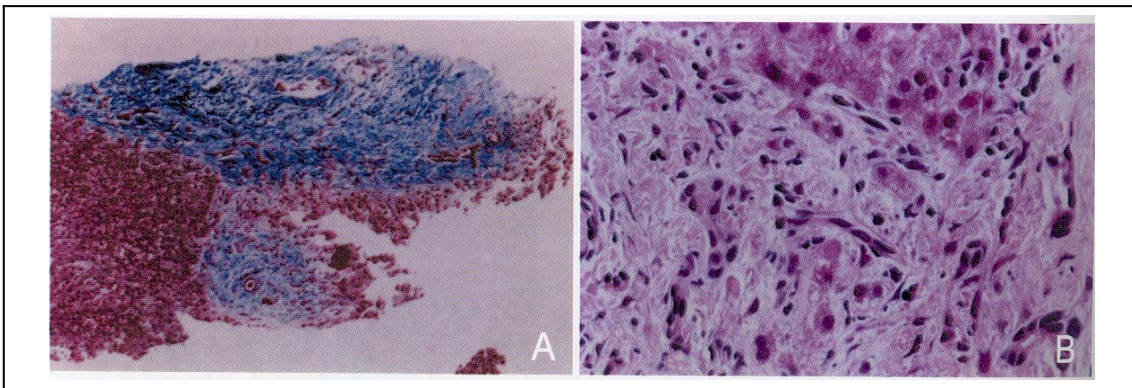


Fig. 2. A, B. Liver biopsy shows loss of interlobular bile ductules associated with ductular proliferation and fibrosis. Most of portal tracts show mild infiltration of inflammatory cells, but no evidence of infiltration by Langerhans cell (A: Masson trichrome stain $\times 40$, B: Hematoxylin and eosin stain $\times 400$).

때 담관암종이나 대장암 발생의 위험성이 높은 것으로 알려져 있고 간이식의 3번째 적응증이 되고 있다. 그 외 Riedel 갑상선염, 복막후섬유증, 괴사성 농피증, 염증성 가성종양, 면역억제상태 등에서도 동반된 예가 보고되었으나 동양에서는 아직 그 빈도가 낮다⁸⁾. 발생 원인으로 바이러스 감염, 유전적 성향 및 면역학적 인자, 그 외 다양한 비면역성 인자와의 관련성이 제기되고 있으나 아직 정확하게 알려진 바는 없고, 최근에는 HLA haplotype A1, B8, DR3, DQ2이 원발성 경화성 담관염 환자에서 발견되고 antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)가 65~75%에서 양성을 보인다는 점에서 자가면역성 질환과의 관련성을 제기하고 있다^{7~9)}.

속발성 경화성 담관염 경우에는 담도 결석이나 수술 후 협착, 또는 면역결핍성 질환, 낭포성 섬유증, 건선 등과 같이 전신 질환이 담관 침범 후 담즙의 정체나 폐쇄를 유발하여 이차적으로 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 랑게르한스세포 조직구증에 의한 경화성 담도염의 경우 저자에 따라 원발성 혹은 속발성으로 보고하여 그 분류체계의 차이를 보인다^{7,10)}.

여러 장기로 진행된 파종성 랑게르한스세포 조직구증에서는 진단 당시 간을 침범한 경우가 16~36%인데 그 발병기전에 대해서는 많은 가설들이 제기되어 왔다. 즉, 랑게르한스세포와 동반된 염증세포들의 직접적인 간내담도 침윤, 이로 인한 담도의 파괴와 담도 주위의 섬유화가 진행되어 궁극적으로 담즙성 간경변이 발생할 가능성과 림프절 종창이나 랑게르한스세포의 담도 침윤으로 인한 총담관의 협착, 항암제나 총정맥 영양에 의한 손상 등이 원인으로 제기되고 있다^{11~13)}.

경화성 담관염의 진단은 원인이 없는 지속적인 황달과 간기능의 이상, 간문맥 고혈압의 증상을 보이는 경우 의심해야 하며 방사선학적 검사에서는 간 초음파 검사로 간내외담도의 확장이나 결절, 위축, 불균질의 간염영 등과 같이 간경화를 시사하는 소견을 보이고, 최근 국내에서도 널리 시행되고 있는 내시경적 역행성 담도조영술로 간내담도의 변화, 즉 담도벽의 불규칙성, 담도의 충만 결손(filling

defect), 확장, 2차 담도 분지의 희박화(rarefaction), 담도의 윤곽이 울퉁불퉁해지는 소견(beaded appearance) 등을 관찰할 수 있다. Kaplan 등⁴⁾은 간을 침윤한 랑게르한스세포 조직구증 환자 9례의 연구에서 병리학적 소견에 따른 3가지 분류를 하였는데 첫째, 랑게르한스세포의 침윤은 없었으나 원발성 경화성 담관염과 유사한 담도의 침윤과 파괴를 보인 경우 둘째, 좀 더 큰 담관의 파괴와 이로 인한 이차적인 확장 및 담즙 유출을 보인 경우 셋째, 랑게르한스세포 종괴로 인한 간조직의 파괴를 가져온 경우이다. 본 증례에서는 간조직검사상 첫번째 경우에 해당되었다.

치료는 원인 질환의 치료와 함께 보존적인 치료로서 ursodeoxycholic acid의 투여, 지용성 비타민의 공급, 소양증에 대한 cholestyramine 등이 필요하다¹⁴⁾. 그러나 이런 보존적인 치료에도 총 빌리루빈이 5.8 mg/dl 이상 지속적으로 상승되어 있거나, 반복적인 식도 정맥류 출혈, 혹은 간부전으로 진행될 때 간이식을 고려해야 할 것이다⁷⁾. 랑게르한스세포 조직구증에 의해 간부전으로 진행하는 예는 드물지만¹⁵⁾, 일단 경화성 담관염이 발생한 경우에는 원발성 경화성 담관염보다 그 진행이 빠르며, 항암요법에 대한 반응이 좋지 않고 담즙성 간경변의 합병증으로 정맥류 출혈 등을 유발하므로 나쁜 예후를 개선하기 위한 치료법으로 간이식이 조기에 추천되고 있다^{6,16,17)}. 본 증례에서는 항암요법 진행과 함께 보존적인 치료를 병행하였으나 임상경과의 호전을 보이지 않았으며 환자의 사망으로 인해 간이식에 대한 논의는 없었다. Zandi 등¹⁷⁾에 의하면 랑게르한스세포 조직구증 환자 5례에서 간이식을 시행한 결과 이식된 간에서의 랑게르한스세포 조직구증이나 경화성 담관염의 재발이 없었던 3명의 환자에 대해 보고하였고, Narumi 등⁶⁾의 연구에서는 원발성 및 속발성 경화성 담관염 환자 각각 33례와 4례에서 간이식을 시행한 결과, 환자의 생존율이 1년, 2년, 5년의 경우 각각 94.4%, 91.6%, 83.6%를 보였고 이식간의 생존율은 각각 84.4%, 76.6%, 65%를 나타냈다.

결론적으로 소아에서 랑게르한스세포 조직구증

과 경화성 담관염은 두 가지 모두 드문 질환이지만, 경화성 담관염에서 랑게르한스세포 조직구증은 두번째로 흔하게 관련된 질환으로서 15~20%에서 경화성 담관염을 병발할 수 있다¹⁷⁾. 특히 랑게르한스세포 조직구증에 의한 속발성 경화성 담관염의 경우에는 항암요법에 대한 반응이 좋지 않고 담즙성 간경변의 합병증으로 발생하는 정맥류 출혈 등과 함께 간부전으로의 진행이 빨라 그 사망률이 높다.

그러므로 원인이 없이 황달이 지속되거나 간기능 이상, 간문맥 고혈압 등의 증상을 보이는 경우 종양과 관련된 병리학적 변화를 고려하여 간 조직검사 및 내시경적 역행성 담도조영술과 같은 진단적 검사들을 시행하여 경화성 담관염의 유무 확인과 함께 조기 간이식에 대한 고려가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 복부 팽만과 지속적인 황달을 주소로 내원한 랑게르한스세포 조직구증 환아에서 간조직검사 및 내시경적 역행성 담도조영술로 진단한 속발성 경화성 담관염 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell Histiocytosis. *J Pediatr* 1995;127:1-11.
- 2) Mahmoud H, Gaber O, Wang W, Whittington G, Vera S, Murphy SB. Successful orthotopic liver transplantation in a child with Langerhans cell histiocytosis. *Transplantation* 1991;51:278-80.
- 3) Leblanc A, Hadchouel M, Jehan P, Odievre M, Ala-gille D. Obstructive jaundice in children with Histiocytosis X. *Gastroenterology* 1981;80:134-9.
- 4) Kaplan KJ, Goodman ZD, Isak KG. Liver involvement in Langerhans cell histiocytosis. A study of nine cases: *Mod Pathol* 1999;12:370-8.
- 5) Rand EB, Whittington PF. Successful orthotopic liver

- transplantation in two patients with liver failure due to sclerosing cholangitis with Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:202-7.
- 6) Narumi S, Roberts JP, Emond JC, Lake J, Ascher NL. Liver transplantation for sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995;22:451-7.
- 7) Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;124:49-56.
- 8) Roberts EA. Primary sclerosing cholangitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:588-93.
- 9) 서정진, 정준표, 조현근, 이귀순, 이관식, 전재윤 등. 원발성 경화성 담관염 증례 보고 및 국내문헌 고찰. *대한내과학회지* 1997;53:93-101.
- 10) Bass NM. Sclerosing Cholangitis and Recurrent Pyogenic Cholangitis In: Feldmen M, Scharsdmit BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:1006-25.
- 11) Thompson HH, Pitt HA, Lewin KJ, Longmire Jr WP. Sclerosing cholangitis and Histiocytosis X. *Gut* 1984; 25:526-30.
- 12) Sisto A, Feldman P, Garel L, Seidman E, Brochu P, Morin CL, et al. Primary sclerosing cholangitis in children: study of five cases and review of literature. *Pediatrics* 1987;80:918-23.
- 13) Conceptcion W, Esquivel CO, Terry A, Nakazato P, Garcia-Kennedy R, Houssin D, et al. Liver transplantation in Langerhans cell histiocytosis. *Semin Oncol* 1991;18:24-28.
- 14) Whitting PF. Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:1-212.
- 15) Squires RH Jr, Weinberg AG, Zwiener RJ, Winick N. Langerhans cell histiocytosis presenting with hepatic dysfunction. *J Pediatr Gastroenteol Nutr* 1993;16:190-3.
- 16) Newell KA, Alonso EM, Kelly SM, Rubin CM, Thistlethwaite Jr JR, Whittington PF. Association between liver transplantation for Langerhans cell histiocytosis, rejection and development of posttransplant lymphoproliferative disease in children. *J Pediatr* 1997;131: 98-104.
- 17) Zandi P, Panis Y, Debray D, Bernard O, Houssin D. Pediatric liver transplantation for Langerhans cell histiocytosis. *Hepatology* 1995;21:129-33.