

중추성 요붕증을 동반한 원발성 폐 조직구증 X 1예

부산대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*, 흉부외과학교실**

김영민, 박용인, 최영근, 이재승, 이우철, 홍진희,
이수봉, 류기찬, 이민기, 이창훈*, 이형렬**, 박순규

= Abstract =

A Case of Primary Pulmonary Histiocytosis-X Associated with Central Diabetes Insipidus.

Young Min Kim, M.D., Yung In Park, M.D., Young Kuen Choi, M.D.,
Jae Seung Lee, M.D., Woo Chul Lee, M.D., Jin Hee Hong, M.D.,
Soo Bong Lee, M.D., Ki Chan Reu, M.D., Min Ki Lee, M.D.,
Chang Hun Lee, M.D.,* Hyoung Ryel Lee, M.D.,** and Soon Kew Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Pathology, and Thoracic surgery**,
Pusan National University, College of Medicine, Pusan, Korea*

Pulmonary histiocytosis X is a granulomatous disorder of the lung of unknown cause. Patients with this disease often complain of cough, dyspnea on exertion and, occasionally, chest pain from pneumothorax or bone involvement. However, DI is uncommon in these patients. We report a case of primary pulmonary histiocytosis X with central diabetes insipidus.

A 23-year-old man presented with dyspnea suffered from dry cough, exertional dyspnea, polydipsia and polyuria for 4 months. He was a heavy smoker. He was found to have reticulonodular interstitial opacities on chest X-ray film. High-resolution computed tomography revealed thin-walled cysts of various sizes in both lungs. Open lung biopsy was done. On light microscopic examination revealed proliferation and infiltration of Langerhans cells. Immunohistochemically, Langerhans cells showed strong cytoplasmic staining with S-100 protein and electronmicroscopic examination showed Birbeck granules in Langerhans cells. Water deprivation test showed central-type diabetes insipidus and brain MRI showed no abnormal lesion on suprasellar region.

Smoking cessation was recommended. He was treated with oral desmopressin. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1999, 46 : 110-115)

Key words : Pulmonary histiocytosis X, Birbeck granules, Central diabetes insipidus.

서 론

조직구증 X (Histiocytosis X)는 랑게르한스 세포 (Langerhans cells)의 과도한 증식으로 생기는 병으로 발생 원인은 잘 알려져있지 않다¹⁾. 1951년 Farinacci²⁾는 다른 부위의 병변없이 폐에만 국한된 호산구성 육아종 (eosinophilic granuloma) 2예를 처음으로 보고하였다. 폐조직구증 X는 폐의 병변이 골병변에 동반된 병소로서 처음 보고되었으나 폐만 침범된 경우가 국외에서 다수가 보고되었고³⁾ 최근 진단술의 발달로 국내에서도 증례보고가 많아지는 추세이다⁴⁾.

원발성 폐 조직구증은 타장기의 침범과 동반되는 경우는 흔치 않으며 그 중 요붕증을 동반한 경우는 드문 것으로 알려져있다. 국내에서는 조직구증 X중에서 요붕증을 동반한 예는 다수의 보고가 있었으나 중추신경계등 폐이외의 장기침범예였으며 원발성 폐 조직구증과 동반된 중추성 요붕증은 이등⁵⁾이 1예를 보고하였고 뇌하수체경 주위에만 국한된 조직구증 X에 의한 중추성 요붕증을 안등⁶⁾이 보고한 예가 있다.

저자들은 23세의 남자에서 개흉 폐생검으로 진단된 흔치 않는 중추성 요붕증을 동반한 원발성 폐 조직구증 X를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자 : 이○○, 남자 23세.

주 소 : 운동시 호흡곤란, 다음증

병 력 : 내원 4개월전부터 마른 기침과 운동시 호흡곤란과 다음, 당뇨등으로 인근병원에서 치료 하였으나 증상호전 없어 본원으로 전원되었다. 환자는 최근 4개월간 5kg의 체중감소가 있었다.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

사회력 : 5년간 하루 한갑의 흡연력을 가지고 있었으며 직업은 보일러 탱크 제조업이었다.

진찰 소견 : 전신소견상 양호한 상태였으며 혈압은 120/80mmHg, 맥박 88회/분, 호흡 20회/분, 체온은 36.5℃였다. 의식은 명료하였고 두경부 소견상 안구돌출은 없었고, 빈혈이나 황달 소견 보이지 않았다. 흉부청진상 양측폐의 호흡음은 약간 감소되어 있었으며, 수포음이나 천명등은 들리지 않았다. 심장박동은 규칙적이고 잡음은 없었다. 복부검사상 간, 비장은 촉진되지 않았고 사지에서 곤봉지나 부종, 청색증등은 관찰되지 않았으며, 신경학적 검사상 이상소견 보이지 않았다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사, 혈액화학검사, 간기능 검사 및 신기능검사는 정상이었고 골수조직검사상 조직구의 침윤은 없었다. 동맥혈 가스검사상 pH 7.398, PaO₂ 93.8mmHg, PaCO₂ 38.3mmHg, HCO₃⁻ 23.7mEq/L이었고, 폐기능 검사상 FVC 3.49L (예측치의 73%), FEV₁ 2.96L (예측치의 74%). FEV₁/FVC비는 85%로 경도의 제한성 환기장애 소견을 보였고, D_{LCO}는 24.3ml/Min/mmHg(예측치의 92%)로 정상범위였다. 환자의 일일 소변량은 평균 5 L였

Table 1. Water deprivation test

Time (hour)		Urine osm (mOsm/kg)	Plasma osm (mOsm/kg)	Urine specific gravity
Water deprivation start	0	148	289	1.005
Pitressin 5U 피하주사	5	154	288	1.004
	6	811	294	1.022

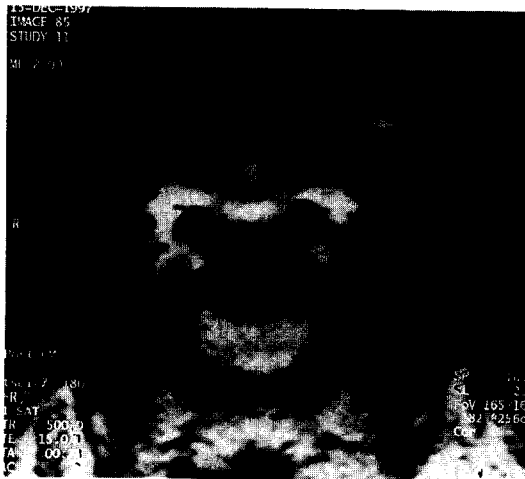


Fig. 1. Brain MRI shows no abnormal lesion on suprasellar region.

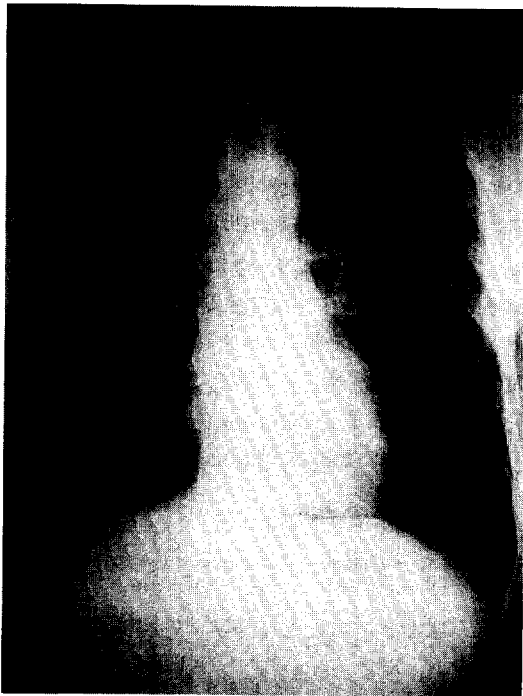


Fig. 2. The chest roentgenogram reveals reticulonodular opacities with sparing of costophrenic angle.

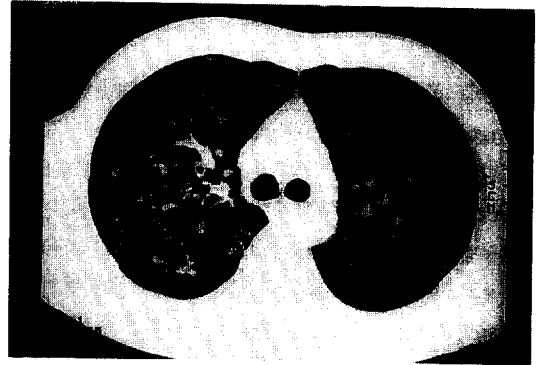


Fig. 3. HRCT shows multiple thin-walled cystic cavities and nodules diffusely distributed throughout.

으며 뇨 검사상 요비중 1.005, 요삼투압 148 mosm/kg, 혈장삼투압 289 mosm/kg였다. 입원 후 수분제한시험을 시행하여 수분제한 5시간후에도 혈장삼투압도는 288 mosm/kg이었으나 요삼투압도는 154 mosm/kg으로서 요농축이 전혀되지 않았으며 pitressin투여후 811 mosm/kg으로 증가되어 중추성 요붕증으로 판명되었다(Table 1). 뇌 자기공명촬영결과 뇌하수체에는 특이소견이 관찰되지 않았다(Fig. 1).

방사선학적 검사: 단순 흉부 방사선 사진상 양측 전폐야에 망상결절 음영이 산재해 있었으며 늑골횡경각(costophrenic angle)은 침범되지 않았다(Fig. 2). 고해상 컴퓨터단층촬영상 무수히 많은 얇은 벽의 낭종형 병소와 함께 작은 결절들이 주로 폐의 상중부에 산재해있었다(Fig. 3). 뇌 자기공명촬영상 뇌하수체에는 특이소견이 없었으며 두개골, 대퇴골, 경골, 하악골 및 관골 X-선 촬영에도 이상소견은 없었다.

광학현미경 소견: 개흉 폐생검을 시행하여 우하엽상분절엽에서 조직검사를 하였다. 광학현미경 소견상 호산구와 랑게르한스 세포의 증식이 있었으며 랑게르한스 세포는 약하게 염색되는 세포질과 종구(longitudinal groove)를 가진 큰 핵을 가지고 있었다(Fig. 4). 면역조직화학검사상 랑게르한스 세포는 S-100 단백

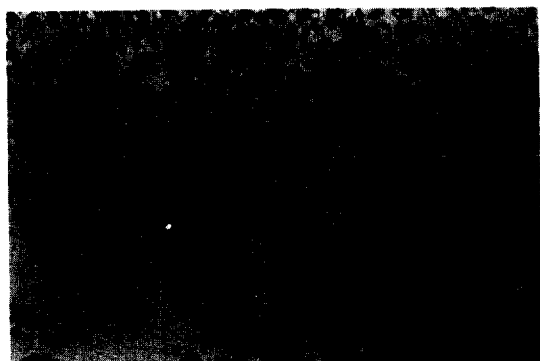


Fig. 4. Photomicrograph of lung biopsy demonstrates proliferation and infiltration of Langerhans cells showing longitudinal grooves in nuclei and foamy cytoplasm.

질이 강하게 염색되었다.

전자현미경 소견 : 랑게르한스 세포의 세포질내에 막 대모양의 Birbeck granules이 관찰되었고 이들은 electron dense core를 가지고 삼층막(trilaminar membrane)에 의해 둘러 싸여져 있으며 내부에는 다수의 규칙적인 선조를 관찰할수 있었다(Fig. 5).

치료 및 경과 : 환자는 부신피질호르몬과 경구 항이뇨 호르몬인 desmopressin의 투여후 다음 및 다뇨증이 호전되어 퇴원하였으며 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

랑게르한스 세포는 단핵구-대식세포군의 매우 분화가 잘된 세포로 피부, 망상내피조직, 흉막과 폐에서 발견된다⁷⁾. 원발성 폐 조직구증 X는 랑게르한스 세포들이 주로 폐를 침범하여 생긴 질환으로 폐에 생긴 호산성 육아종 또는 폐 랑게르한스 세포 육아종증(pulmonary Langerhans cell granulomatosis)이라고 불리운다.

원발성 폐 조직구증 X는 발생빈도는 잘 알려진 바 없으나 매우 드문 질환으로 대부분 흡연과 관계되어 있으며 20-40대의 젊은 나이에 호발하나 전 연령에 걸쳐 생길 수 있다. 이전에는 원발성 폐 조직구증 X가

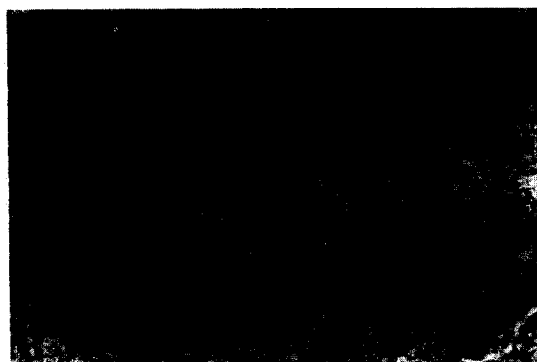
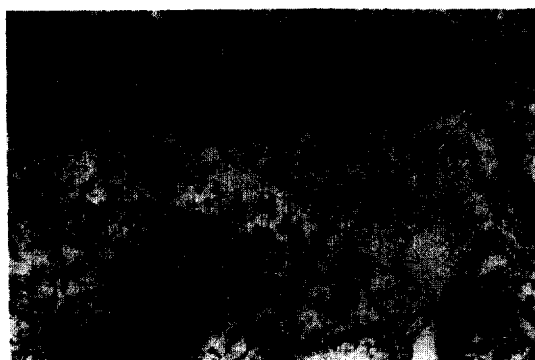


Fig. 5. A. Electronmicrograph showing several rod-like Birbeck granules (arrow). (uranyl acetate and lead citrate, $\times 8,000$)



B. High power showing more detailed architecture of Birbeck granules (arrow). (Electronmicrograph, $\times 40,000$)

남성에서 호발한다고 하였으나 최근에는 동등한 성분포와 증년에 증가하는 추세로 이는 최근 여성의 흡연 습관의 변화에 따른 것으로 생각된다.

폐조직구증 X의 병인은 잘 알려져 있지 않지만 본 증례에서와 같이 대부분의 환자가 흡연과 관련되어 있어 Augado등⁸⁾은 bombesin가설을 주장하였다. 즉 bombesin은 신경내분비세포들에서 분비되는 신경펩타이드로서 흡연자의 폐에서 생산이 증가되며 이러한 bombesin양 펩타이드가 단핵구에 대한 화학주성(chemotactic)이 있어서 상피세포, 섬유아세포에 대해 유사분열을 촉진시켜 사이토카인의 분비를 자극한다. 그리하여 이 펩타이드가 염증과 섬유화를 야기시

킨다고 한다. 이외에도 면역기전과 관련된 다양한 가설이 제기되고 있다.

임상증상은 다양하며 원발성 폐 조직구증-X로 진단된 환자의 23%는 증상 없이 흉부 X-선 촬영에서 폐의 병변이 발견되는 경우가 많고 대개는 흡연으로 인한 호흡기 증상을 보이는 경우가 많다. 임상 증상으로는 마른 기침이 56-70%로 가장 흔하고 호흡곤란, 흉통, 피로감, 체중감소, 발열의 순으로 나타날 수 있다. 흉막통과 자발성 기흉을 동반한 급성 호흡곤란이 25%에서 나타날 수 있으며 객혈도 13% 정도 보고되고 있다. 또한 폐 이외에 다른 기관이 함께 침범한 경우에 요붕증, 임파선종대, 비장 또는 간 비대같은 증상이 나타날 수 있다. 특히 중추신경계 침범이 15%에서 나타나며 시상하부에 가장 호발하는 것으로 알려져 있고 이 경우 예후가 좋지않은 것으로 알려져 있다⁹⁾. 중추신경계 침범의 경우에는 요붕증외에 골병변, 안구돌출, 간 및 비비대, 임파절종대, 만성 중이염 등 기타 장기의 침범을 동반하나 본 증례에서는 폐 이외의 다른 장기의 침범은 없었으며 방사선학적 소견상 뇌하수체경이나 시상하부침윤의 증거없이 나타날 수도 있다고 한다.

이학적 소견은 병변이 심하지 않으면 대개 정상이지만, 천명이 들릴 수 있고 약 20%의 환자에서는 다른 간질성 폐질환과 마찬가지로 흡기시 수포음을 청진할 수 있다. 드물게는 곤봉지를 관찰할 수 있고, 심하게 진행된 경우에는 청진시 호흡음의 감소나 청색증, 이차성 폐 고혈압, 우심부전의 증상이 나타날 수 있다. 본 증례에서는 진찰 소견상 특이소견은 없었다.

방사선 소견상 본 환자의 경우 양성변화를 주로 보였으며 늑골형경각의 침범은 없었다. 초기에는 단순 흉부 X-선 검사상 간질성 폐질환의 특징인 경계가 불분명한 2-3mm 크기의 성상모양의 결절, 망상결절 형태의 음영이 미만성으로 양측폐에 대칭적으로 나타나지만 주로 폐 중상부에 병소가 보이게 되고 폐용적은 변하지 않는다. 폐의 병변이 더욱 진행되면 별집모양의 양성변화를 보이게 된다. 늑골형경각은 보존되는 경우가 대부분이며 늑골형경각이 침범받으면 그 예후

는 나쁘다. 골 침범은 어떠한 골에서도 생길 수 있으나 늑골에 빈번하게 발생한다.

병리학적인 검사는 확진을 위해 반드시 필요하며 이 질환에서의 특징인 랑게르한스 세포는 피부에 정상적으로 존재하는 랑게르한스세포와 유사한 형태를 보이며 광학현미경 검사상 약하게 염색되는 호산성의 세포질과 종구를 가진 큰 핵을 특징으로 하며 전자현미경 검사상 세포질내에 Birbeck 과립이라는 독특한 구조물을 가지고 있다. 그밖에 면역조직 화학검사를 이용하여 조직구증 X 세포의 표식자인 S-100 단백질이나 HLA-DR 또는 CD1a 항원 등의 존재를 증명하는 것도 이 질환의 진단에 중요한 과정이다¹⁰⁾. 본 환자에서도 개흉적 폐생검에 의한 병리조직 검사상 S-100 단백질에 강하게 염색되는 랑게르한스 세포를 발견하였으며 전자현미경 검사상 세포질내에 Birbeck granules을 관찰할 수 있었다(Fig. 5).

치료는 이 질환의 발생기전을 고려할 때 금연이 매우 중요하며 기관지 확장제나 산소치료 요법 및 반복해서 기흉이 재발될 때에는 흉막 유착술을 시행할 수 있다. 전신을 침범한 경우에는 vinblastine, VP-16, 항생제 복합요법, 스테로이드¹¹⁾가 성공적이었다는 보고가 있고 항 대사물질, 방사선 치료, 세포독성 물질을 단독 또는 병합하여 치료할 수도 있다¹²⁾. 요붕증 등 중추신경계 병변은 방사선치료에 잘 반응하지 않는다고 알려져 있으며¹³⁾ 요붕증에 대한 치료는 pitressin 근육주사 또는 vasopressin을 비강내 주입하여 효과를 볼 수 있고 때로는 chlorpropamide로 효과가 있다는 보고가 있다¹⁴⁾. 본 증례에서는 환자에게 금연하도록 하였고 경구 항이뇨 호르몬을 투여하여 일일 요량이 5 L에서 2 L로 감소하였고 현재 외래에서 경과 관찰 중이다.

폐 조직구증-X의 예후는 자연관해부터 폐섬유증과 폐성심으로 사망하기까지 다양하며 사망률은 2-6%에 이른다. 전신증상을 나타낸 경우, 노령, 여자, 중추신경계 침범, 진단당시 폐 흉부 X-선 소견상 늑골형경각이 침범된 경우, 폐 확산능의 감소, 반복성 기흉 등은 좋지않은 예후를 나타낸다고 한다⁹⁾. 본 증례의

경우는 늑골 횡경각을 침범하지는 않았으나 중추성 요붕증이 동반되었으므로 단순히 폐를 침범한 경우보다 좋지 않은 예후를 가질 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 호흡곤란과 다음, 다뇨로 내원한 23세 남자에서 임상소견, 흉부 X-선 검사, 고해상도 흉부단층촬영, 수분제한검사, 개흉 폐생검으로 확진된 흔치 않은 중추성 요붕증을 동반한 원발성 폐 조직구증 X를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Murphy GF : Cell membrane glycoproteins and Langerhans cells. *Hum Pathol* 16 : 103, 1985.
2. Farinacci CJ, Jeffery HC, Lackey RW : Eosinophilic granuloma of the lung. *U.S. Armed Forces Med J* 2 : 1085, 1951.
3. Askin, FB : Pulmonary eosinophilic granuloma. *Am. Rev. Respir Dis.* 129 : 503, 1984.
4. 강세용, 구양서 : 반복성 기흉을 유발한 원발성 폐 조직구증-X. *대한내과학회잡지* 43 : 126, 1992.
5. 이경진, 이경상 : 중추성 요붕증이 합병된 Pulmonary Langerhans Cell Granuloma 1예. 제 83차 대한결핵 및 호흡기학회 추계학술대회 초록집 (suppl 2) 43 : p115, 1996.
6. 안재형, 김덕윤 : 중추성 요붕증으로 나타난 국소성 랑게르한스 육아종증 1예. *대한내과학회잡지* 35 : 828, 1988.
7. Terry PC, Hugh RJ : Solitary primary eosinophilic granuloma of lung. *JAMA* 196 : 195, 1966.
8. Aguayo SM, Kane MA, King TE Jr. Waldron JA Jr. et al : Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *J Clin Invest* 86 : 838, 1990.
9. Basset F, Corrin B, Spencer H, Lacronique J, Roth C, Soler P, Battesti JP, Georges R, Chretien J : Pulmonary Histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* : 118 : 811, 1978.
10. Flint A, Lloyd RV, Colby TV, Wilson BW : Pulmonary Histiocytosis-X, Immunoperoxidase staining for HLA-DR Antigen and S-100 Protein, *Arch Pathol Lab Med* 118 : 439, 1985.
11. Beier FR, Thatcher LC, Lahey ME : The treatment of reticuloendotheliosis with vinblastine sulfate: preliminary report. *J Pediat* 63 : 1087, 1963.
12. Ladisch S, Gadner H : Treatment of Langerhans cell histiocytosis-Evolution and current approaches. *Br. J. Cancer (suppl 23)* : S41, 1994.
13. David GS : Histiocytosis X ; Role of radiation therapy in management with special reference to dose levels employed. *Radiology* 106 : 419, 1973.
14. Ehrlich RM, Kooh SW : The use of chlorpropamide in diabetes insipidus in children. *Pediatrics* 45 : 236, 1970.