

□ 원 저 □

폐조직구증식증의 임상적 특징

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 의학연구원 폐연구소

황용일, 박근민, 임재준, 유철규, 이춘택, 김영환, 한성구, 심영수

= Abstract =

Clinical Characteristics of Pulmonary Histiocytosis X

Yong Il Hwang, M.D., Gun Min Park, M.D., Jae-Joon Yim, M.D., Chul-Gyu Yoo, M.D.,
Choon-Taek Lee, M.D., Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D. and Young-Soo Shim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine and Lung Institute,
Seoul National University Medical Research Center, Seoul, Korea*

Background : Pulmonary Langerhans cell histiocytosis forms part of a spectrum of diseases that are characterized by a monoclonal proliferation and infiltration of organs by Langerhans cells. Several organ systems may be involved in Langerhans cell histiocytosis, including the lungs, bone, skin, pituitary gland, liver, lymph nodes and thyroid. Pulmonary histiocytosis X represents 2.8% of interstitial lung disease. Here we present the clinical, radiological, therapeutic aspects of pulmonary histiocytosis X.

Method : Fourteen cases of biopsy-proven pulmonary histiocytosis X patients who were diagnosed in Seoul National University Hospital during the period from January 1990 to December 1998 were analyzed retrospectively.

Result : There were 12 men and 2 women in this study. The initial presenting symptoms were dyspnea, cough, chest pain, which was associated with the pneumothorax, and chest radiography abnormalities. Only 8 patients (57%) were smokers. There were 5 patients with extra-pulmonary histiocytosis (pituitary, bone, skin). Eight patients had received the chemotherapy. There were no mortalities and only one patient experienced an aggravation of symptom during the follow-up period.

'본 논문의 요지는 1999년 제51차 대한내과학회 추계 학술대회에서 발표된 내용입니다.

Address for correspondence :

Young Whan Kim, M.D.

Department of Internal Medicine and lung institute, Seoul National University College of Medicine
28 Yongon-Dong, Chongno-Gu, Seoul 110-744, Korea

Phone : 02-760-2856, 2228 Fax : 02-762-9662 E-mail : ywkim@snu.ac.kr

Conclusion : In contrast to previous reports from other countries, the patients with pulmonary histiocytosis X in this study presented with several different clinical characteristics, such as a male predominance, relatively low smoker's rate, and a better prognosis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 51 : 346-353)

Key words : Pulmonary histiocytosis X, Langerhans cell histiocytosis, Eosinophilic granuloma of lung, Clinical characteristics.

서 론

조직구증식증(Histiocytosis X)은 Langerhans 세포의 단클론성 증식과 이로 인한 인체 장기로의 침윤을 특징으로 하는 질환이다. 조직구증식증이 발병할 수 있는 장기로는 폐, 골격계, 피부, 뇌하수체, 간, 임파선, 갑상선 등이 있다¹. 조직구증식증이 폐 단독 혹은 다른 장기와 동시에 폐를 침범했을 때 폐조직구증식증이라고 불린다. 폐조직구증식증은 간질성 폐질환의 2.8% 정도를 차지하는 하는 것으로 알려져 있으며 남녀의 성별 차이는 없는 것으로 알려져 있다^{2,3}.

폐조직구증식증은 원인에 대해서는 알려지지 않았으나 Friedman의 연구에 의하면 환자의 97%가 흡연과 연관성이 있는 것으로 보고 되고 있다⁴. 폐조직구증식증 환자들은 특이 증상 없이 흉부 방사선 소견 이상으로 발견되거나, 자발성 기흉, 기침과 같은 호흡기계 증상 또는 발열, 체중 감소 같은 전신 증상 등으로 병원을 방문하게 된다. 환자들의 예후에 관한 연구는 많지 않으나 Basset은 대상환자 67명중 31명이 병이 진행하거나 사망한 것으로 보고 하였다⁵.

국내에서는 그간에 증례 보고 정도만 알려져 있어⁶⁻¹⁰ 저자들은 폐조직구증식증의 임상상과 예후에 대하여 알아보고 기존의 연구들과 비교해 보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

대상 환자들은 1990년1월부터 1998년 12월까지 서울대학교병원 내과에 입원하여 병리학적으로 폐조직

Table 1. Site of biopsy of pulmonary histiocytosis X

Site of biopsy	No. of patients
Lung	10
VATS*	6
OLB**	4
Skin	1
Scalp	1
Mediastinal LN	1
Bone (skull)	1

*VATS : video-assisted thoracoscopic surgery

**OLB : open lung biopsy

구증식증을 진단 받은 14명을 대상으로 하였고 이들에 대한 의무기록을 확인하는 후향적 연구를 시행하였다.

대상환자들의 조직학적 확진 된 장기는 폐 10명, 종격동, 두피, 피부, 골격계(두개골)가 각각 1명씩이었다(Table 1).

2. 연구 내용

대상환자들의 의무기록을 통해 나이, 성별, 흡연력 등의 인구학적 특성과 환자들의 초기 발현 증상과 다른 임상 증상, 조직구증식증의 다른 장기 침범여부 등을 확인하였다. 검사 소견으로는 폐기능 검사를 통해 폐활량과 폐확산능을 확인하였고, 단순 흉부촬영 또는 전산화 단층촬영 같은 방사선학적 소견 등을 확인하였다.

환자들의 치료력을 확인하였고 추적 관찰 기간 동안의 환자의 증상, 폐기능 검사 소견, 방사선 검사 소견

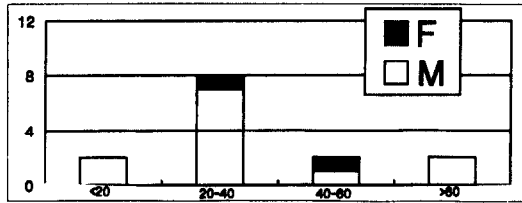


Fig. 1. Age Distribution of Pulmonary Histiocytosis X Patients

Table 2. Initial presenting symptoms of pateints

Initial presenting symptoms	No. of patients (% of cases)
Dyspnea	6 (43%)
Cough	3 (21%)
Chest pain	2 (14%)
Chest PA abnormality	3 (21%)

으로 치료에 대한 반응여부를 조사하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

대상환자는 14명 이었으며 남자가 12명 여자가 2명 이었다. 환자들의 나이의 중앙값은 30세(17-67세)였고 연령의 분포는 20세 미만 2명, 20-40세 가 8명, 40-60세가 2명, 60세 이상이 2명 이었으며 이중 여자는 20-40세, 40-60세에 각각 1명씩 있었다(Fig. 1). 대상환자 중에서 57%인 8명에서 흡연력이 있었다.

2. 임상증상

1) 초기 발현 증상

환자들이 병원을 찾게 하는 초기 증상으로는 호흡곤란이 6명(43%), 기침이 3명(21%), 기흉에 동반된 흉통이 2명(14%), 동반된 증상이 없는 흉부 방사선 검사 이상으로 발견된 예가 3명(21%) 이었다

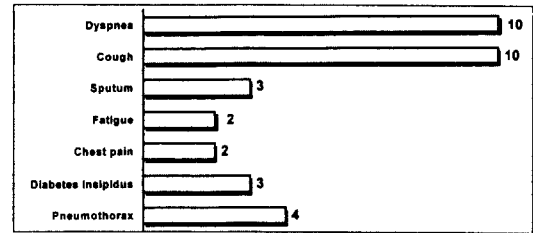


Fig. 2. Clinical Features of Pulmonary Histiocytosis X

(Table 2).

2) 임상 증상

환자들이 호소하는 임상 증상을 보면 호흡곤란 10명(71%), 기침 10명(71%), 객담 3명(21%), 피로감 2명(14%), 흉통 2명(14%), 요붕증 3명(21%), 기흉이 4명(29%) 이었다(Fig. 2).

3) 조직학적 확진 방법

대상 환자들의 조직학적 확진 장기와 방법은 비디오 흉강경을 이용한 폐 생검이 6명, 개흉 폐 생검이 4명, 피부와 두피 생검이 각 1명, 두개골 생검이 1명, 종격동 임파선 생검이 1명이었다(Table 1).

4) 폐 이외의 다른 장기 침범 유무

폐 이외의 다른 장기 침범은 총 5명의 환자에서 관찰되었는데 이중 2명에서는 여러 장기로의 침범이 관찰되었다(뇌하수체 + 피부 + 근골격계 1명, 뇌하수체 + 피부 1명). 장기별로는 뇌하수체가 3예, 피부에 2예, 골격계에 2예 였다. 뇌하수체에 침범이 있는 환자 3명은 모두 요붕증이 동반 되었다.

3. 검사 결과

1) 폐기능 검사

폐활량은 대상환자 14명 모두에서 시행 되었으며 7명은 정상 폐활량 소견을 보였고 나머지 7명에서는 제한성 장애의 소견을 보였다. 폐확산능은 10명에서만 시행 되었는데 2명은 정상 폐확산능을 보였고 8명

Table 3. Radiologic findings of pulmonary histiocytosis X

Radiologic Findings	No. of patients
cyst + nodule	6
cystic lesion only	3
cyst + ground-glass opacity	3
cyst + honeycomb	1
airspace consolidation	1

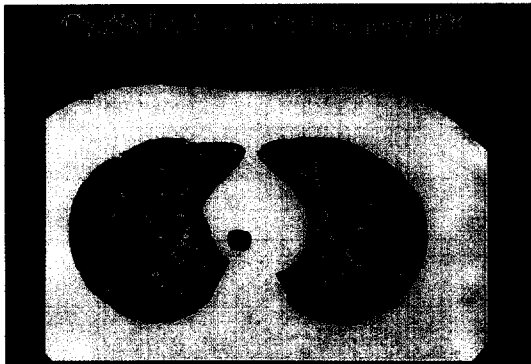


Fig. 3. Cystic Lesions of Pulmonary Histiocytosis X.

은 저하된 소견을 보였다.

2) 방사선 검사

전산화 단층촬영 검사상에서 낭종성 병변을 13명에서 보이고 있고 1명에서는 공기 기강 경화(airspace consolidation)의 형태로 나타났다. 낭종성 병변을 보이는 환자 중에서 결절이 같이 있는 경우가 6명, 간유리음영을 동반한 경우가 3명, 낭종만 있는 경우가 3명, 벌집모양 낭종을 보이는 경우가 1명이었다 (Table 3, Fig. 3, 4, 5).

3. 치료 및 추적 관찰

대상 환자들의 평균 추적 관찰 기간은 20개월(6개월-9년)이었으며, 대상환자 중 2명은 추적 관찰이 이루어지지 못했다.

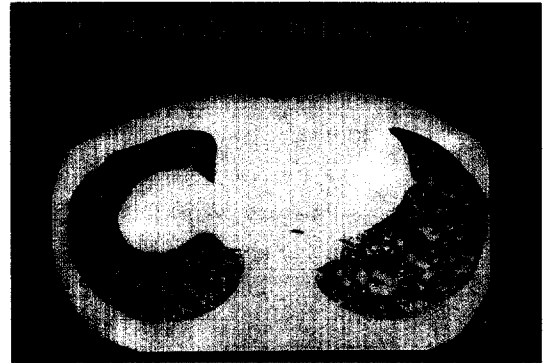


Fig. 4. Nodular Lesions of Pulmonary Histiocytosis X.



Fig. 5. Ground-Glass Opacity of Pulmonary Histiocytosis X.

대상 환자 중 4명은 특별한 약물 치료 없이 경과 관찰만 했으며, 나머지 8명에서 투약이 이루어졌다. 2명에서는 스테로이드 제제가 사용되었으며 6명에서는 항암제와 같은 세포독성 약제가 투여되었다.

흡연력이 있는 8명의 환자 중에서 3명에서 금연이 확인되었고 이들 중 2명은 약물 치료 없이 경과 관찰만 이루어 졌는데 임상 경과의 악화 증거는 없었다.

환자들의 추적관찰 기간 동안 사망한 환자는 없었으며, 1명의 환자에서만 증상의 악화를 경험하였다. 임상 경과의 호전을 보인 환자는 2명이었으며 이 중 한명은 약물 치료 후 고해상 전산화 단층 촬영 검사에서 낭종성 병변의 호전이 관찰되었고 다른 한명은 결절성 병변의 호전이 관찰되었다 (Table 4).

Table 4. Clinical outcomes of pulmonary histiocytosis X

Patient	Extrapulmonary involvement	FVC (%)	DLCO (%)	Treatment	course
1	Pituitary, bone, skin	54	45	6-MP + MTX	Stationary
2	Pituitary	51.4		PVMC*, VP-16	Aggravation
3	Pituitary, skin	63.2	49	PVMC	Improved
4	Skin	46		Steroid	Stationary
5	-	87	83	VP-16	Stationary
6	-	68	59	VP-16	Stationary
7	-	108	74	VP-16	Improved
8	-	63.8	74.7	steroid	Stationary
9	-	86	83	Observation	Stationary
10	-	101	77.2	Observation	Stationary
11	-	81	97	Observation	Stationary
12	-	78		Observation	Stationary

*PVMC : P-Prednisolone, V-Vinblastine, M-Methotrexate, C-Cytoxan.

고 찰

폐조직구증식증은 남녀의 구분 없이¹³ 20-40세의 젊은 성인에서 주로 발생하는 간질성 폐 질환이다. 환자들의 대부분이 흡연력을 가지고 있다고⁴ 알려져 있으나 정확한 발생 원인은 알려져 있지 않은 질병이다. 본 연구에서는 대상환자의 수가 14명으로 적지만 남자가 12명으로 86%를 차지하였고, 기존의 보고와는 달리 흡연력이 있는 환자가 57% 밖에 되지 않았다. 폐조직구증식증 환자의 25%에서는 초기 증상이 없을 수도 있으며, 가장 흔한 증상은 마른 기침으로 알려져 있다^{4,5}. 환자의 1/3에서는 체중감소, 발열 등과 같은 전신 증상이 나타나기도 한다^{4,11,12}. 또한 5-15%의 환자에서는 다른 장기의 침범에 따른 증상(근골격계 통증, 요붕증 등)이 나타난다⁴. 본 연구에서도 기침과 호흡곤란이 가장 흔한 증상이었으며 21%의 환자가 무증상으로 병원을 찾았다.

폐조직구증식증 환자의 폐기능 검사 소견은 폐 침범의 정도에 따라 폐쇄성, 제한성, 혼합성 등의 다양한 형태로 나타날 수 있으나, 최근의 연구에서는 경도의

제한성 환기장애나 정상 폐활량을 보이는 경우가 많은 것으로 나타난다. 또한 60-90%의 환자에서는 폐 확산능의 장애를 가져온다^{5,11,14}. 본 연구에서도 폐쇄성 환기 장애를 보이는 환자는 없었으며 50%의 환자에서 제한성 환기 장애의 소견을 보였고 폐 확산능을 시행한 환자의 80%에서 폐 확산능의 장애를 보였다.

폐 조직구증식증 환자의 고해상 전산화 단층 촬영의 특징적인 소견은 결절과 더불어 얇은 벽의 낭종이 관찰 되는 것이다¹⁵⁻¹⁷. 젊은 흡연자에서 간질이 두꺼워져 있고 다발성의 결절과 낭종이 전산화 단층 촬영 검사에서 보이면 폐조직구증식증에 대하여 진단적인 가치를 지니는 것으로 알려져 있다. 문헌 보고에서는 낭종성 병변이 가장 흔한 것으로 보고 되고 있다¹⁸. 본 연구에서도 대상환자의 93%인 13명에서 낭종성 병변이 관찰되었다.

폐조직구증식증은 흡연력이 있으며 폐상엽에 주로 침윤이 있고 폐확산능의 장애를 보이는 환자에서 의심해 보아야 한다. 이때 감별을 해야 할 질환으로는 유육종증, 과민성 폐렴, 림프관평활근종증, 규폐증 등이며 이때는 고해상 전산화 단층 촬영검사가 유용하게

쓰일 수 있다. 폐 조직구증식증의 진단을 위해서는 기관지폐포 세척술, 경기관지 폐생검 등의 방법이 사용될 수 있으나 개흉 폐 생검이 기본적인 진단 방법이며 최근에는 흉강경을 이용한 폐생검 방법이 확진을 위한 방법으로 사용된다^{3,11,12}. 그러나 다른 장기의 침범이 확인된 경우 고해상 전산화 단층촬영 소견이 폐조직구증식증에 합당한 경우는 폐 생검이 필요 없다.

폐조직구증식증은 자연경과가 매우 다양하고 예후를 예측할 만한 인자가 없기 때문에 확립된 치료 방법이 없는 실정이나 금연 후에 폐조직구증식증이 호전된 몇몇 보고들이 있어 모든 환자에게 금연이 가장 기본적인 치료 지침이다⁹. 본 연구에서도 약물 치료 없이 금연만 시행한 환자 2명에서 임상 경과의 악화는 없었다. 스테로이드 제제는 폐조직구증식증 환자의 약물 치료의 근간이 되나 아직 그 효과에 대해서는 확립되지 않았다. 언제 스테로이드 제제를 투여해야 하는가에 대해서도 명확한 치료 지침이 없으나 금연이 확실하게 되어 있는 환자에게서 병이 진행하거나 전신 증상이 나타나면 사용하게 된다. Vinblastine, methotrexate, cyclophosphamide, etoposide, cladribine 등과 같은 세포독성 약제는 스테로이드에 반응이 없거나 여러 장기에 침범했을 시에 사용하게 된다^{20,21}. 본 연구에서는 폐 이외의 다른 장기의 침범이 있는 환자 5명과 폐기능 비교적 많이 저하된 환자들에서 스테로이드와 같은 약물치료가 이루어졌다.

폐조직구증식증 예후는 과거의 보고에⁵ 비해 좋은 것으로 보이지만 장기간 추적 관찰한 연구들이 적어서 폐조직구증식증의 예후에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 한 연구 결과를 보면 결과 약 30%의 환자들에서 병의 진행이 있거나 사망에까지 이르기도 한다¹². 이번 연구에서는 비록 추적기간이 짧지만 증상의 악화를 보인 환자가 1명만 있었고 사망한 환자는 없어 기존의 보고들 보다는 좋은 예후를 보였다. 기존의 국내 증례에서도 사망한 예들이 없고 초기 치료 후 안정적인 경과를 보이는 것으로 보고하고 있다⁶⁻⁹.

결론적으로 본 연구의 폐조직구증식증은 기존의 외

국의 보고들과 비교하여 남성에서 많이 발병하고 흡연자의 비율이 낮으며 비교적 양호한 경과를 보이는 점에서 차이를 발견할 수 있었고 폐기능 검사와 방사선학적 검사에서는 기존의 보고들과 유사한 결과를 보였다.

하지만 본 연구는 대상환자의 수가 적고 후향적 연구로서 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

조직구증식증(Histiocytosis X)은 Langerhans 세포의 단클론성 증식과 이로 인한 인체 장기로의 침윤을 특징으로 하는 질환이다. 조직구증식증이 발병할 수 있는 장기로는 폐, 골격계, 피부, 뇌하수체, 간, 임파선, 갑상선 등이 있다. 폐 조직구증식증의 임상상과 예후에 대하여 알아보고 기존의 연구들과 비교해 보고자 하였다.

연구방법 :

1990년 1월부터 1998년 12월까지 서울대학교병원 내과에 입원하여 병리학적으로 폐조직구증식증을 진단 받은 14명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 환자들의 치료력을 확인하였고 추적 관찰 기간 동안의 환자의 증상, 폐기능 검사 소견, 방사선 검사 소견으로 치료에 대한 반응여부를 조사하였다.

결 과 :

대상환자는 14명이었고 남자가 12명 여자가 2명이었다. 흡연은 8명(57%)에서만 하였고 폐 외 장기로의 침범은 5명에서 있었다. 8명의 환자에서 약물치료가 시행 되었으며 사망한 환자는 없었으며 1명의 환자에서만 증상의 악화를 경험하였다.

결 론 :

본 연구의 폐조직구증식증은 기존의 외국의 보고들과 비교하여 남성에서 많이 발병하고 흡연자의 비율이 비교적 낮으며 비교적 양호한 경과를 보이는 점에서 차이를 발견할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Malpas JS. Langerhans cell Histiocytosis in Adults. Hematology/oncology Clinics of North America 1998;12:259-69
2. Callebaut W, Demedts M, Verleden G. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis(histiocytosis X) : clinical analysis of 8 cases. Acta Clin Belg 1998;53:337-43
3. King TE Jr, Crausman RS. Chapter 76. Pulmonary Histiocytosis X. In : Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. Fishman's Pulmonary diseases and Disorders. 3rd. New York : McGraw-Hill Companies, Inc ;1998.p.1163-70.
4. Friedman PJ, Liebow A, Sokoloff J. Eosinophilic Granuloma of Lung : Clinical Aspects of Primary Pulmonary Histiocytosis in the Adult. Medicine 1981;60:385-96
5. Basset F, Corrin B, Spencer H, Lacronique J, Roth C, Soler P, et al. Pulmonary Histiocytosis X. Am Rev Respir Dis 1978;118:811-20
6. 김영민, 박용인, 최영근, 이재승, 이우철, 홍진희, 외. 중추성 요붕증을 동반한 원발성 폐 조직구증 X 1예. 결핵 및 호흡기질환 1999;46:110-5
7. 홍사준, 안강현, 이원연, 용석중, 신계철, 공수정. 양측성, 재발성 자연 기흉을 동반한 폐 조직구증 1예. 결핵 및 호흡기질환 1994;41:152-7
8. 송현모, 이홍범, 이용철, 이양근, 한영민. 다발성 낭종과 기흉을 보이는 흉곽내 병변. 결핵 및 호흡기질환 1995;42:419-23
9. 최완영, 유용걸, 박동일, 신동호, 박성수, 이정희 외. 폐 호산구성 육아종 2예. 결핵 및 호흡기질환 1992;39:185-93
10. 이기열, 강은영, 정규병, 채양식, 김학제. 폐의 조직구증식증 : 1예 보고. 대한방사선의학회지 1992;28:101-3
11. Travis WD, Borok Z, Roum JH, Zhang J, Feuerstein I, Ferrans VJ, Crystal RG. Pulmonary Langerhans Cell Granulomatosis(Histiocytosis X) : a clinicopathologic study of 48 cases. Am J Surg Pathol 1993;17:971-86
12. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the Lung. Hum Pathol 1983;14:847-56
13. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell Histiocytosis. N Eng J Med 2000;342:1969-78
14. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr. Pulmonary histiocytosis X : pulmonary function and exercise pathophysiology. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:426-35
15. 정혜원, 임정기, 안중모. 폐조직구증식증 : 고해상 CT소견 및 폐기능 검사와의 상관관계. 대한방사선학회지 1994;30:299-304
16. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, Basset F, Chretien J. Chest Radiologic Features of Pulmonary Histiocytosis X : a report based on 50 adult cases. Thorax 1982;37:104-9
17. Bonelli FS, Hartman TE, Swenson SJ, Sherrick A. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. Am J Roentgenol 1998;170:1507-12
18. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary histiocytosis X : evaluation with high-resolution CT. Radiology 1989; 172:255-8
19. Yamawaki I, Kawatani K, Uno H, Tamaoki J, Kaburagi T, Ohnuki T, et al. A case of Pulmonary Eosinophilic Granuloma Undergoing Spontaneous Remission. Nihon Kokyuki Gakki Zasshi 1998;36:90-4 (abstract)
20. Giona F, Caruso R, Testi AM, Moleti ML, Malagnino F, Martelli M, et al. Langerhans' cell

histiocytosis in adults : a clinical and therapeutic
analysis of 11 patients from a single institute.
Cancer 1997;80:1786-91

21. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult
Langerhans' cell histiocytosis. Blood 1999;93:
4125-30
