대한혈액학회지 : 제36권 제2호 2001년 □원 저□

랑게르한스세포 조직구증의 치료성적

연세대학교 의과대학 내과학교실[1], 소아과학교실[2]

한지숙[1] · 이승태[1] · 김종윤[1] · 민유홍[1] · 고윤웅[1] · 유철주[2] · 김길영[2] · 김병수[2]

Therapeutic Outcomes of Langerhans' Cell Histiocytosis

Jee Sook Hahn, M.D.[1], Seung Tae Lee, M.D.[1], Jong Yoon Kim, M.D.[1], Yoo Hong Min, M.D.[1], Yun Woong Ko, M.D.[1], Chuhl Joo Lyu, M.D.[2], Kir-Young Kim, M.D.[2] and Byung Soo Kim, M.D.[2]

Department of Internal Medicine[1], Department of Pediatrics[2], Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Langerhans' cell histiocytosis is a proliferative histiocytic disorder of unknown cause formerly referred to histiocytosis X, with pathologic characteristics of abnormal proliferation of histiocytes which belong to the mononuclear phagocytes. The clinical manifestations range in severity from solitary lytic bone lesions to fatal multisystem disease, typically with indolent clinical courses. The authors reported here, the clinical features and therapeutic outcomes of Langerhans' cell histiocytosis according to stage and prognostic features.

Methods : We reviewed the medical records of 38 cases with Langerhans' cell histiocytosis confirmed by biopsy from March 1983 to March 1998 in Severance hospital for disease course, treatment, and late sequelae.

Results : 1) Median age of the patients was 3 years-old, and the male to female ratio was 2.2:1. 2) Fifteen cases were less than 2 years of age, 21 had soft tissue involvements, 10 had more than 4 organ involvement, and 8 had involved organ dysfunction. 3) As for the clinical stages, 19 cases were in stage I, 9 in stage II, 4 in stage III, and 6 in stage IV. As for the pathologic stages, 15 had monostic disease, 2 had polyostic disease, and 21 had multisytemic disease. 4) The incidence of more than 4 organ involvement in cases <2 years was significantly higher than that of cases ≥2 years [53.3% (8/15) vs 8.7% (2/23), P=0.004], and the incidence of organ dysfunction in cases <2 years of age had a trend toward higher than that of cases ≥2 years [33.3% (5/15) vs 3% (3/23)], indicating that cases <2 years had more frequent multisystem disease. In contrast, the incidences of more than 4 organ involvement and organ dysfunction in cases <15 years were similar to those of cases ≥15 years. There was a significant correlation between the presence of more than 4 organ involvement and organ dysfunction (P=0.041). 5) The response rate of all cases was 71% (27 cases), and the response rate of 25 cases who received chemotherapy was 60% (15 cases). There was no difference in the response rate according to the type of chemotherapy. Overall survival rate was 63.4% at 50 months, disease-free survival rate was 56.7% at 24 months. The disease free survival rate was significantly lower in cases younger than 2 years of age than cases older than 2 years of age (P=0.047), in cases with 4 or more organs involvement than 3 or less (P=0.0002), in cases with evidence of organ dysfunction than without evidence of organ dysfunction (P=0.082), and in cases with soft tissue involvement than with only bone involvement (P=0.043). There was significant differences in disease free survival rate according to clinical stage (P=0.001). The overall survival and disease free survival rate of the cases older than 15 years of age were similar to those of the cases younger than 15 years of age were similar to those of the cases young-

접수 : 2000년 10월 27일, 수정 : 2001년 2월 20일, 승인 : 2001년 3월 5일
책임저자 : 한지숙, 연세대학교 의과대학 내과학교실 Tel : 02)361-5410, 5411 Fax : 02)393-6884, E-mail : medi@yumc.yonsei.ac.kr

er than 15 years of age. 6) Five cases died during follow-up periods, organ involvement, and organ dysfunction were found to be important prognostic factors, and cases with lesions limited to skeletal system showed more than 90% of survival rate. In the future, clinical investigation enrolled with more cases about the difference of clinical features and therapeutic outcomes between adult patients and pediatric patients should be warranted. *(Korean J Hematol 2001;36:105 114)*

Key Words : Langerhans' cell histiocytosis, Therapeutic outcome, Prognostic factor

서 론

랑게르한스세포 조직구증(Langerhans' cell histiocytosis)은 이전에 histiocytosis X로 불리던 질환으로, 단핵성 식세포계(mononuclear phagocyte system)에 속하는 조직구가 비정상적으로 증식하여 피부, 림프절, 폐, 골, 간, 비장, 및 골수 등 여러 장기에 침윤하는 것을 특징으로 한다.[1,2]

과거에는 eosinophilic granuloma, Hand-Schuller-Christian 병 및 Letterer-Siwe 병 등으로 분류되었으나 이 세가지 질환이 병태생리학적으로 동일선상의 질환으로 평가되어 최근에는 랑게르한스세포 조직구증으로 통칭되고 있다.[2,3] 임상양상은 매우 다양하여 고립성 또는 다발성 병변이 한 장기 혹은 여러 장기에 나타날 수 있으며, 이중 고립성 골병변이 가장 흔한 것으로 알려져 있다.[4] 임상경과도 피부침윤만을 보이는 경우는 특별한 치료 없이 자연 치유되는 반면,[5] 다발성 장기침윤이 있는 경우는 치명적일 수 있다.[6 8] 랑게르한스세포 조직구증의 예후인자로는 진단 당시의 연령, 침범장기의 수, 그리고 침범장기의 기능장애 유무 등이 보고되고 있다.[9] 저자 등은 랑게르한스세포 조직구증의 임상양상 및 예후인자에 따른 치료성적을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1985년 3월부터 1998년 3월까지 연세의대 세브란스병원에 입원하여 병리조직학적으로 랑게르한스세포 조직구증로 진단 받은 38례의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 대상환자의 남녀 비는 2.2:1이었으며 중앙연령은 3세(1개월 32세) 이었고(Table 1) 15세 이상인 예는 8례로 전체환자의 21% 이었다.

2. 방 법

대상 환자의 임상병기 분류는 1987년 Levin 등[10]이 제시한 분류기준에 의거하였고, 병리병기 분류는 1996년 Willis 등[11]이 제시한 분류기준에 의거하였으며, 기관기능장애는 1975년 Lahey[12]가 제시한 정의에 의거하였다. 치료에 대한 반응은 장기특이 득점체계(organ-specific scoring system)에 의거하여 치료 전 산술한 기저점수가 치료 후 0점이 된 경우를 완전 반응(complete response)으로, 50% 이하로 감소한 경우를 부분반응(partial response)으로 정의하였다.[10]

3. 평가 및 통계

자료는 모두 중앙값으로 처리하였으며, 침범장기수 4개 이상, 그리고 기관기능장애 등의 예후인자간의 빈도의 상관관계를 Spearman rank correlation test를 이용하여 분석하였으며, 또한 환자의 연령층을 2세 미만과 2세 이상, 그리고 다시 15세 미만과 15세 이상으로 나누어 이들 예후인자의 빈도차이 여부를 χ^2 test를 이용하여 검증하였다.

생존기간은 진단일로부터 사망일 혹은 마지막 추적일까지로, 무병생존기간은 치료 시작 후부터 원발병소의 진행 확인일이나 다른 병소의 발병 확인일, 혹은 마지막 추적일까지로 정의하였다. 전체생존율 및 무병생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하여 분석하였고 log-rank test를 이용하여 95%의 신뢰간격으로 통계학적 유의성을 평가하였다.

결 과

1. 진단시 임상양상

진단시 주증상은 종괴 17례, 피부병변 12례, 간비장종대 5례, 요통 5례, 파행(limping gate) 4례, 이루 4례 이었으며, 침범기관은 뼈가 27례로 가장 많았고 간 9례, 피

부 8례, 상부호흡기 6례, 골수 5례, 비장 5례, 림프절 4례, 폐 4례, 뇌하수체 3례의 순이었다.

임상병기는 병기 I 19례, 병기 II 9례, 병기 III 4례, 병기 IV 6례 이었으며, 병리병기에 따른 분류상 단골성 질환(monostic disease) 15례, 다골성 질환(polyostic disease) 2례이었고 다장기 질환 21례 이었다. 진단 당시 연령이 2세 미만인 경우가 15예, 침범된 장기가 4개 이상인 경우가 10례, 기관기능장애를 동반한 경우가 8례 이었다 (Table 1).

2. 치 료

치료로서 수술적 절제, 항암화학요법, 방사선요법 및 이의 병용요법이 시행되었다. 단골성 질환 15례 중 13례에서 수술적 절제가 시행되었고, 이중 1례는 수술 후 항암화학요법이, 1례는 항암화학요법과 방사선 병용요법이 시행되었다. 수술적 절제가 시행되지 않은 2례는 각각 항암화학요법 단독 및 항암화학요법과 방사선병용요법이 시행되었다. 다골성 질환 2례는 모두 항암화학요법만이 시행되었다. 다장기 질환 21례 중 14례에서 항암화학요법, 3예에서는 종괴절제술 후 항암화학요법, 1례에서는 항암화학요법과 방사선 병용요법이 시행되었으며, 뇌하수체를 침범한 1례와 폐 및 종격동 림프절을 침범한 1례는 수술적 절제 후 보존적 치료만을 하였고 1례는 환자의 치료거부로 보존적 치료만이 시행되었다 (Table 2).

항암화학요법은 25례에서 시행되었고 사용된 약제로는 prednisone과 vinblastine의 병합요법이 13례로 가장 많았으며, vinblastine 단독요법 5례, prednisone 단독요법 1례, prednisone, VP-16 병합요법 1례, vinblastine, prednisone, VP-16 병합요법 1례, prednisone, VP-16, cytoxan 병합요법 1례, prednisone, vincristine, vinblastine 병합요법 1례, cytoxan, VP-16, vincristine 병합요법 1례, cytoxan, VP-16, vinblastine 병합요법 1례이었다.

3. 치료성적

1) 치료반응

보존적 치료만을 시행 받은 1례를 제외한 37례의 치료반응율은 73% [완전반응 22례 (59.5%), 부분반응 5례 (13.5%)] 이었다. 항암화학요법을 시행 받은 25례의 치료 반응률은 완전반응 11례 (44%), 부분반응 4례 (16%)로 전체 반응률은 60% (15례) 이었으며, 각 화학요법별 반응률은 vinblastine과 prednisolone 병용요법 시행군 15례 중 완전반응 5례 (33.3%), 부분반응 3례 (20%), vinblastine 단독 투여군에서 완전반응 4례 (80%), VP-16 투

Table 1. The characteristics of the patients with Langerhans' cell histiocytosis (n=38)

	Number (%)
Median age at diagnosis (range)	3 years (1 month 32 years)
Age <2years	15 (39.5)
Sex	
Male/Female	26/12
Clinical manifestations	
Mass	17 (44.7)
Skin lesion	12 (31.6)
Hepatosplenomegaly	5 (13.2)
Back pain	5 (13.2)
Limping gait	4 (10.5)
Otorrhea	4 (10.5)
Number of organ involved ≥4	10 (26.3)
Distribution of involved organ	
Bone	27 (71.1)
Liver	9 (23.7)
Skin	8 (21.1)
Upper air way	6 (15.8)
Bone marrow	5 (13.2)
Spleen	5 (13.2)
Lymph node	4 (10.5)
Lung	4 (10.5)
Pituitary	3 (7.9)
Presence of organ dysfunction	8 (21.1)
Clinical stage	
Stage I	19 (50.0)
Stage II	9 (23.7)
Stage III	4 (10.5)
Stage IV	6 (15.8)
Pathologic stage	
Monostotic	15 (39.5)
Polyostotic	2 (5.3)
Multisystemic	21 (55.3)

Table 2. Therapeutic modalities according to the pathologic stage

	Monostotic (n=15)	Polyostotic (n=2)	Multisystemic (n=21)	Total (n=38)
Surgery alone	11	−	2	12
Surgery+chemotherapy	1	−	3	4
Surgery+chemotherapy +RTx	1	−	−	1
Chemotherapy alone	1	2	14	18
Chemotherapy+RTx	1	−	1	2
Supportive only	−	−	1	1
	15	2	21	38

Abbreviation : RTx, radiotherapy

여군 5례 중 완전반응 2례(40%), 부분반응 1례(20%)로 유의한 차이는 없었다.

항암화학요법의 반응여부에 따른 예후인자의 분포를 분석해 본 결과, 장기부전의 동반은 항암화학요법에 불응군에서 2례(20%), 반응군 4례(26.7%)로 유사하였으나, 침범 장기가 4개 이상인 경우 불응군 6례(60%), 반응군 3례(20%), 임상병기 III/IV기인 경우 불응군 6례(60%), 반응군 4례(26.7%), 병리병기상 다장기 질환인 경우 불응군 8례(80%), 반응군 10례(66.7%)로 치료불응군에서 높은 경향을 보였다. 진단시 전신성 침범양상을 보이는 예들에서 항암화학요법에 반응률이 낮았다.

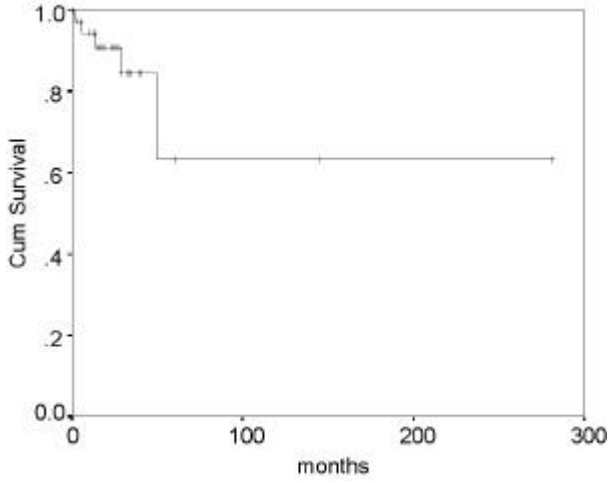

Fig. 1. Overall survival of the total 38 cases with Langerhans' cell histiocytosis.

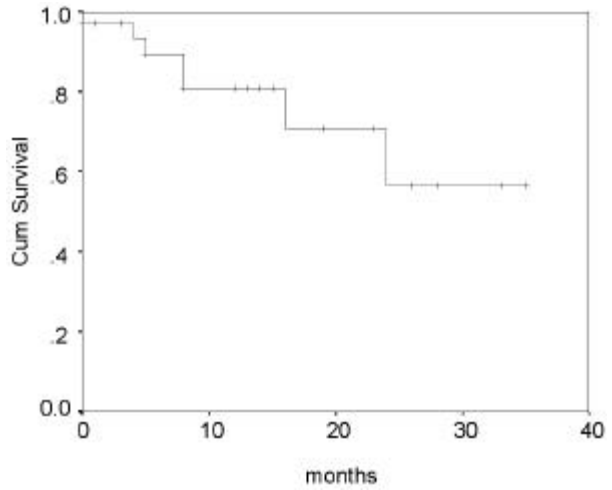

Fig. 2. Disease-free survival of the patients with Langerhan's cell histiocytosis.

2) 생존율

전체 환자의 중앙 추적기간은 24.5개월(2 281개월)이었고, 전체 생존율은 63.4%, 무병생존율은 중앙추적기간 24개월에 56.7%이었다(Fig. 1, 2). 사망한 예는 5례(13.2%)로 이중 3례는 항암치료 중 감염으로, 2례는 질환과 연관된 기관기능부전으로 사망하였다.

진단시 연령에 따른 전체생존율은 2세 미만인 환자군과 2세 이상의 환자군 사이에 차이가 없었으나(Fig. 3), 무병생존율은 유의하게 낮았다(P=0.047, Fig. 3). 15세 이상인 8례의 중앙생존기간 및 무병생존기간은 각각 29개월, 26개월로 15세 미만의 환자군과 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

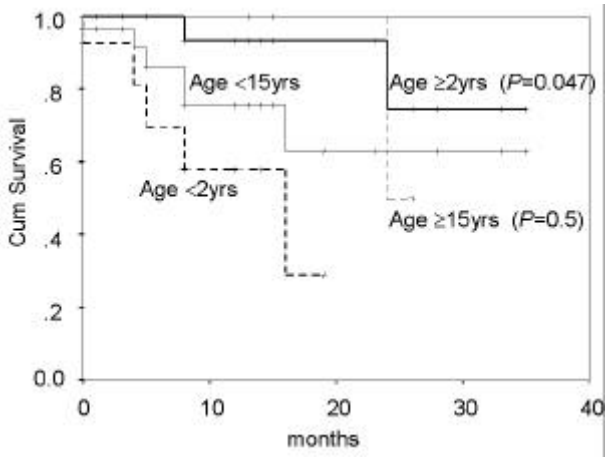

Fig. 3. Disease-free survival according to the age (age <2yrs vs age ≥2 yrs and age <15 yrs vs age ≥15 yrs).

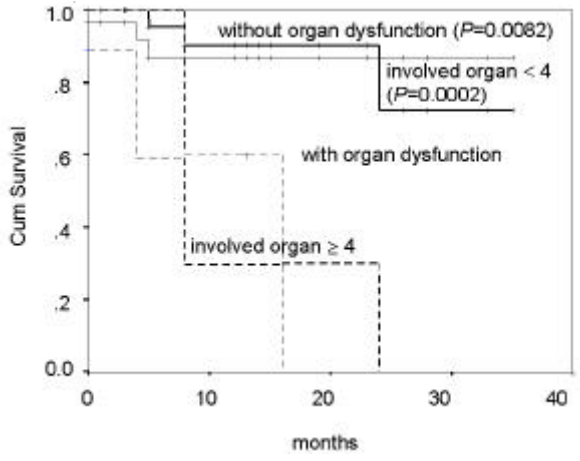

Fig. 4. Disease-free survival according to the number of involved organs and evidence of organ dusfunction (without organ dysfunction vs with organ dysfunction and involved organs <4 vs ≥4).

침범된 장기가 4개 이상인 경우는 4개 미만의 환자군과 비교하여 전체생존율의 차이는 없었으나, 무병생존율은 유의하게 낮았다 (P=0.0002, Fig. 4).

기관기능장애가 있는 경우는 없는 군과 비교하여 전체생존율은 차이가 없었으나, 무병생존율은 유의하게 낮았다 (P=0.0082, Fig. 4).

병변이 골격계에 국한된 환자군의 경우 무병 생존율 및 전체 생존율이 모두 90% 이상으로 양호하였으며, 다장기 질환과 비교하여 전체생존율은 유의한 차이가 없었으나 (Fig. 5), 무병생존율은 유의하게 높았다 (P=0.0043, Fig. 6).

임상병기에 따라서는 전체생존율은 차이가 없었으나 (Fig. 5), 무병생존율은 병기가 높을수록 유의하게 낮았다 (P=0.001, Fig. 6).

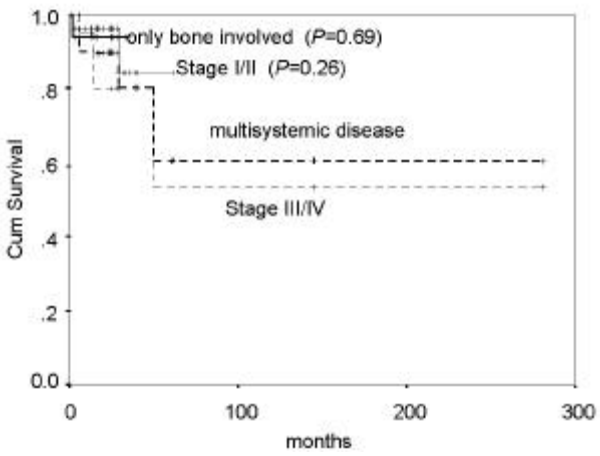

Fig. 5. Overall survival according to the clinical stage and pathologic stage.

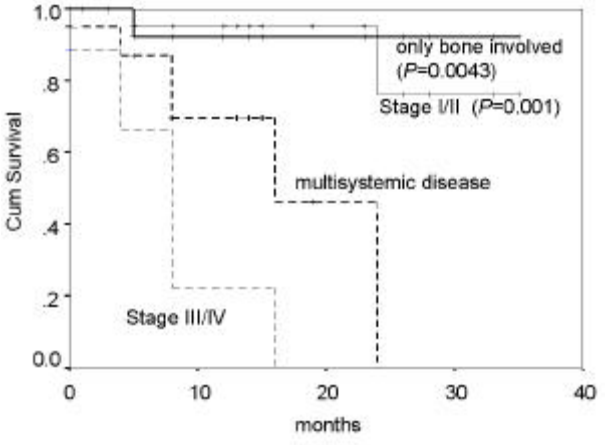

Fig. 6. Disease-free survival according to the clinical stage and pathologic stage.

4. 각 예후인자간의 상관관계

2세 미만의 환자에서 4개 이상의 기관침범이 있었던 경우는 53.3% (8/15례)로 2세 이상 환자의 8.7% (2/23례)에 비하여 유의하게 많았으며 (P=0.004), 기관기능장애가 있었던 경우도 33.3% (5/15례)로 2세 이상 환자의 13% (3/23)에 비해 높은 경향을 보여 2세 미만의 환자에서 광범위한 전신성 질환이 보다 빈번한 것으로 나타났다. 15세 이상의 성인 환자군과 15세 미만 환자군의 임상양상을 비교했을 때 기관기능장애가 있었던 경우는 성인 28.6% (2/7), 소아 19.4% (6/31), 4개 이상의 기관침범의 경우 성인 14.3% (1/7), 소아 29% (9/31례)로 유의한 차이가 없었다.

또한 기관기능장애와 4개 이상의 기관침범 발생 간에는 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타나 (P=0.041) 광범위한 기관침범과 기관기능장애의 발생에는 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있었다.

5. 합병증

추적관찰기간 중 3례의 요붕증 환자를 포함한 5례에서 뇌하수체기능부전이 발생하여 호르몬 대체요법이 필요하였고 5례에서 지속적인 폐기능부전을, 3례에서 간경변을 동반한 간기능부전을 보였다.

고 찰

랑게르한스세포 조직구증은 드문 질환으로 신생아기부터 성인에 이르기까지 모든 연령에서 발생할 수 있으나, 주로 1 4세의 아동기에 호발하며 남자에서 여자에 비해 2배의 발생 빈도를 보이고 있다.[1, 13, 14] 본 질환은 임상양상에 따라 크게 3가지 형태로 분류할 수 있다.[2] 유아에서 주로 나타나는 치명적인 급성 파종성 질환에서부터 수술적 절제만으로 완치가 가능한 단독성 골용해성 병변 등의 양극성 임상형태와, 이의 중간단계로서 골격계, 피부, 점막층 등의 병변과 다양한 기관기능장애, 그리고 요붕증 등의 중추신경계 장애를 나타내며 잠행성 임상양상을 보이는 형태가 있다.[2] 이러한 다양한 임상양상에 비하여 병리학 소견은 비교적 동질성을 보여 병변의 조직학적 소견은 피부 및 여러장기에 존재하는 수상형의 랑게르한스세포와 형태학적 및 표현형적으로 유사한 조직구의 침투양상을 보인다.[15, 16]

1953년 Lichenstein이 eosinophilic granuloma, Hand-Schuller-Christian병 및 Letterer-Siwe병 등을 통합하여 histiocytosis X로 명명하였던 질환군으로 최근에는 랑게르한스세포 조직구증으로 통칭되고 있으며,[8, 17] 이러한 병명의 표준화 이후에도 아직까지 이의 병인은 확실히 규명되지 못하고 있다.[2 4, 14, 17, 18] Willman 등[2]은 본 질환에서 조직구의 클론성 증식이 존재함을 입증하였으며, 특히 3가지 임상형태의 질환에서 모두 클론성 조직구의 증식소견을 관찰하여 비록 임상양상은 상이하나 동일한 병인에 의한 클론성 종양이라는 사실을 증명하였다. 그러나 랑게르한스세포 조직구증은 조직학적으로 병변에 랑게르한스세포 이 외에도 다양한 면역세포의 침습이 관찰되며, 임상적으로 자발적 관해(spontaneous remission)가 자주 나타나는 등 일반적인 악성종양과는 상이한 양상을 보인다는 점에서 비정상적 면역조절(immune-dysregulation)에 의한 만성 재발성 경과를 밟는 반응성 질환으로 간주되기도 한다.[18] 즉, 간, 비장, 림프절 및 골수내에 존재하는 림프구 및 조직구 등 면역세포의 비정상적인 cytokine-매개성 활성화 및 증식이 초래되고 이에 의한 조직독성 및 장기부전이 병인에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.[19] 또 한가지 병인으로서 Leahy 등[20]은 human herpesvirus type 6감염과의 연관관계를 주장하였으나, 이후의 분자학적 방법을 이용한 바이러스 게놈의 검색연구 및 초미세구조연구에서 바이러스의 존재를 입증하지 못하여 이에 대한 뚜렷한 증거가 아직까지 제시되고 있지 못한 실정이다.[21, 22]

본 질환의 병리조직학적 소견은 랑게르한스세포의 이상증식과 더불어 림프구, 대식세포, 섬유모세포 및 호산구 등의 다양한 세포들이 혼합되어 침윤된 양상을 보이며,[8] 확진을 위하여 전자현미경상 세포질내 Birbeck 과립의 증명과 면역조직화학검사상 CD1a 항원 및 신경조직 특이단백인 S-100a단백과 S-100b 단백의 양성 소견이 이용되고 있다.[23, 24] 본 연구에서도 병리조직학 소견과 함께 CD1a 및 S-100a, S-100b에 대한 단클론 항체를 이용한 면역조직화학검사를 이용하여 확진을 하였다.

임상양상은 특징적으로 골격계, 피부, 림프절을 침범하며 이 외에 골수, 간 및 비장, 폐, 위장관, 흉선, 내분비기관 및 중추신경계에 병변을 일으켜 매우 다양한 임상증상이 발현되며 여러 장기에 다발적으로 나타나는 경우도 있다.[14, 25] 진단시 골의 용해성 병변은 가장 흔한 소견으로 78%의 환자에서 나타나며 이 외에 피부 및 점막병변(35 45%), 림프절 종대 및 조혈장애(30%), 폐 증상 및 간 비종대(25 30%), 그리고 요붕증(20%) 등이 주된 소견으로 알려져 있다.[1] 본 연구에서도 진단시 골 병변이 27례(71%)에서 발견되어 가장 흔한 임상양상으로 나타났다.

랑게르한스세포 조직구증의 치료는 수술적 절제, 방사선요법, 항암화학요법 및 이의 병용요법이 시행된다.

일반적으로 단독성 골 병변의 경우 소파술 또는 골 절제술 등의 수술적 절제 또는 저용량 방사선요법만으로도 장기생존을 기대할 수 있어, 단골성 병변의 경우 15년 생존율이 100%로 보고된 바 있다.[11, 14] 본 연구에서도 단골성 질환 15례 중 13례에서 수술적 절제가 시행되었고, 이 중 1례는 수술 후 항암화학요법이, 1례는 항암화학요법과 방사선병용요법이 시행되었으며, 나머지 2례는 수술적 절제 없이 각각 항암화학요법 단독 및 항암화학요법과 방사선병용요법이 시행되었고, 중앙추적기간 17.5개월(5 35개월)에 15례 모두 재발 없이 생존하고 있다. 그러나 장기 추적관찰한 연구결과 단골성 질환의 경우도 56개월의 중앙 무병생존기간에 28%의 재발율을 보이는 것으로 나타났으며,[11] 재발의 경우 대개 4년 이내에 발생하는 것으로 보고된 바,[30] 이들 환자군도 장기추적관찰에 따른 치료성적의 검토가 필요하다.

전신성 질환의 경우 vinblastine을 중심으로 하여 steroid 및 기타 항암제를 포함한 복합 항암화학요법을 시행함이 원칙으로 알려져 있으나,[17, 25, 26] Greenberger 등[27]은 전신성 질환에서 치료받은 환자군과 받지 않은 환자군에서 생존율의 차이가 없음을 보고하여 적극적인 항암요법의 효과에 대한 의문점을 제시한 바 있으며, 이후의 기관장애가 동반된 랑게르한스세포 조직구증에 대한 강화된 다제 항암화학요법의 치료효과에 대한 다기관 연구에서도 40%의 완전관해율만이 보고되는 등[28] 약제내성의 극복이 치료에 있어서 극복해야 할 중요한 문제로 지적되고 있다. 또한 전신성 질환이더라도 이 중 다수의 환자에서는 자발적 관해가 나타날 수 있으므로 기관장애의 증거 및 전신증상이 없는 경우 적극적인 치료에 앞서 경과관찰만을 하는 것이 치료독성 및 사망률이 감소함으로써 생존율을 향상시킬 수 있는 방법이라는 보고도 있다.[29]

복합항암화학요법은 일반적으로 다발성 병변을 동반하고 있으면서 발열, 체중감소 등의 전신증상이 나타나고 장기부전의 증거가 있는 경우가 적응증이 된다.[30] 그러나 국소병변의 확대가 치명적인 결과를 초래할 수 있는 안면두경부 및 척추 등의 골병변에 대하여 종괴축소를 위한 목적으로 시행될 수 있다.[30] 현재까지 가장 널리 사용되고 그 효과가 입증된 화학요법은 vinblastine과 prednisolone 혹은 VP-16과 prednisolone의 병용요법이며,[6, 34]

이 외에 chlorambucil, cyclophosphamide, cytarabine, daunomycin, 6-mercaptopurine, methotrexate, mechloretamine, procarbazine, vincristine 등이 corticosteroid와 병용 혹은 단독으로 사용되고 있으며,[34,35] 치료반응률은 50 60%로 보고되고 있다.[31] Lahey[32]에 의한 초기보고에서 steroid와 vinblastine 혹은 6-mercaptopurine을 이용한 2제 병용요법을 사용하여 41 60%의 반응률을 보였으며, Gadner 등[33]은 VP-16, vinblastine, prednisone 병용요법으로 67 91%의 반응율을 보고한 바 있다. 이 외에 VP-16을 포함한 복합 항암화학요법의 반응률은 60 91%로 보고되고 있다.[34] 본 연구에서도 항암화학요법을 시행받은 25례 중 vinblastine과 prednisolone 병용요법이 13례로 가장 빈번히 사용되었으며, 항암화학요법에 대한 반응률은 60% (완전반응 44%, 부분반응 16%)로 기존의 보고와 유사하였고, 각 화학요법간의 반응률에 유의한 차이는 없었다.

본 연구에서 항암화학요법에 대한 불응성 환자군에서 침범 장기 4개 이상인 경우, 임상병기 III/IV기, 병리병기상 다장기 질환인 경우 등의 빈도가 반응군에 비하여 높은 경향을 보였다. 따라서 진단시 전신성 침범양상을 보이는 예들에서 항암화학요법에 반응율이 낮은 것으로 생각되며, 이러한 경우 더욱 적극적이고 새로운 치료방침이 필요할 것으로 생각된다.

랑게르한스세포 조직구증에서 예후인자는 발병 원인의 규명과 함께 논란의 대상이 되고 있으며 현재까지 알려진 예후인자로는 진단시 환자의 연령, 임상증상의 중증도, 특정 장기의 침범, 침범된 장기의 기능이상 여부 등이 있다. Lahey[12]는 기관기능장애가 없는 경우 치료에 대한 반응이 양호한 반면, 기관기능장애가 동반된 경우는 치료에 대한 반응도 불량하여 이를 가장 중요한 예후인자로 평가하였으며, 이러한 경우 보다 적극적인 치료가 필요하다고 하였다. Komp[17]는 발병 연령이 2세 이상인 경우 생존율은 84%였으나 2세 이하에서는 67%였고, 기관기능 장애가 없는 경우에는 생존율이 82%였으나 동반된 경우 생존율이 55%로 보다 저조하여 연령 및 기관기능 장애 여부가 중요한 예후인자라고 하였다. Broadbent[9] 와 Christian 등[36]은 기관기능장애, 특히 조혈계, 간, 폐 침범이 중요한 예후불량인자이고 뼈에 국한된 병변을 보이는 경우 100%의 생존율을 보이는 등 골격계, 피부, 뇌하수체 침범은 예후에 영향을 미치지 않으며, 또한 환자의 연령 및 조직학적 소견 등도 예후와 연관성이 없다고 하였다.[36]

본 연구에서도 2세 미만의 연령, 기관기능장애 및 4개 이상의 기관침범 등의 예후인자가 있었던 환자군에서 무병 생존율이 유의하게 낮고, 전체 생존율도 낮은 경향을 보였다. 그러나 2세 미만의 환자에서 4개 이상의 기관침범의 빈도는 2세 이상 환자에 비하여 유의하게 높았으며, 기관기능장애가 있었던 경우도 2세 이상 환자에 비해 높은 경향을 보여, 연령자체 보다는 2세 미만의 환자에서 광범위한 전신성 질환이 보다 빈번하며, 이에 의하여 유의한 예후의 차이가 나타난 것으로 추정된다. 또한 기관기능장애와 4개 이상의 기관침범 발생 간에 유의한 상관관계가 관찰되어, 광범위한 기관침범과 기관기능장애의 발생에는 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있었다. 전술한 3가지의 예후인자를 기준으로 하는 임상병기에 따른 생존율도 동일한 양상을 보였으며, 병리병기에 따른 생존율 분석 결과 골격계에만 국한된 환자에서는 다장기 질환 군과 유의한 차이를 보이며 90%이상의 생존율을 보여 골격계에 국한된 병변의 경우 높은 완치율을 기대할 수 있다.

15세 이상의 성인 환자군과 15세 미만 환자군의 임상양상을 비교했을 때 기관기능장애가 있었던 경우는 성인 28.6% (2/7), 소아 19.4% (6/31), 4개 이상의 기관침범의 경우 성인 14.3% (1/7), 소아 29% (9/31)로 유의한 차이가 없었으며, 생존율에 있어서도 차이가 없어 성인층과 소아층환자에서 유사한 임상양상을 보이는 것으로 나타났으나, 이를 확증하기 위해서는 보다 많은 성인환자를 대상으로 한 연구가 필요하다.

랑게르한스세포 조직구증의 후유증으로는 골격결손 (42%), 치아 이상 (30%), 요붕증 (25%), 성장부진 (20%), 성호르몬 결핍 (16%), 청각손실 (16%), 갑상선 기능 저하증 (14%) 및 기타 중추신경계 기능장애 (14%) 등이 보고된 바 있으며,[12] 본 연구에서는 추적 관찰 기간 중에 3례의 요붕증 환자를 포함하여 5례가 뇌하수체 기능부전으로 호르몬 대체요법이 필요하였고 5례에서 지속적인 폐기능부전을, 3례에서 간경변을 동반한 간기능부전을 보였다. Parissa 등[37]은 간에 침범하여 간경변증으로 진행된 5례의 랑게르한스세포 조직구증 환자에서 간 이식을 시행하여 3례에서 3개월, 37개월과 88개월간 재발 없이 생존하고 있다고 보고한 바 있다. 따라서 간에 침범하여 항암화학요법을 시행하였음에도 불구하고 간경변증까지 진행한 경우에는 간이식의 시행을 고려해 볼 수도 있다.[37,38]

랑게르한스세포 조직구증은 비교적 양호한 예후를 보이는 질환으로 알려져 있으나 50% 이상의 환자에서 질환의 파급이나 후유증이 발생할 수 있어 이의 예방을 위한 정립된 새로운 치료방침이 필요할 것으로 생각된다. 임상적

으로 대다수에서 만성 경과를 취하면서 재발의 반복양상을 보이는 등, 항암화학요법에 대한 약제내성이 치료에 있어서 가장 큰 문제로 제기되고 있으므로, 이를 극복하기 위한 새로운 약제의 개발 및 조혈모세포이식 등의 치료방침의 도입이 필요하겠으며 특히 본 질환의 병인에 있어서 면역체계의 이상조절이 중요한 역할을 한다는 학설을 고려할 때, 추후 항암요법과 병행하여 면역억제요법 등의 새로운 치료방침의 도입 및 이의 치료효과를 입증하기 위한 추가적 연구가 필요하다. 성인에서는 소아에 비하여 더 드물어 성인 랑게르한스세포 조직구증의 임상양상, 예후인자 및 치료방침에 대한 추후 지속적인 연구를 위해서는 다기관 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배 경 : 랑게르한스세포 조직구증은 이전에 histiocytosis-X 로 불리던 질환으로, 병리학적으로 단핵성 식세포계에 속하는 조직구의 비정상적인 증식을 특징으로 한다. 임상양상은 고립성 골병변에서 여러 장기를 침범하는 치명적인 경우까지 다양하며, 만성경과를 나타내는 질환이다. 저자 등은 랑게르한스세포 조직구증의 임상양상, 치료반응과 예후에 대한 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 1985년 3월부터 1998년 3월까지 연세의대 세브란스 병원에서 랑게르한스세포 조직구증으로 진단받은 38례의 환자를 대상으로 병력지를 후향적으로 조사하였다.

결 과 :

1) 대상환자의 중앙 연령은 3세였으며 남녀비는 2.2:1 이었다.

2) 진단 당시에 연령이 2세 미만인 경우가 15례, 연부조직 침윤을 보인 경우가 21례, 침범된 장기가 4개 이상인 경우가 10례, 기관기능장애를 동반한 경우가 8례였으며, 병기는 병기 I 19례, 병기 II 9례, 병기 III 4례, 병기 IV 6례이었다.

3) 치료는 수술적 절제 13례, 항암화학요법 단독 17례, 수술적 절제와 항암화학요법 4례, 항암화학요법과 방사선요법 2례, 수술적 절제, 항암화학요법 및 방사선 치료를 모두 시행받은 경우 1례, 그리고 대증적 치료만 받은 례는 1례이었다.

4) 2세 미만의 환자에서 4개 이상의 기관침범이 있었던 경우는 53.3% (8/15례)로 2세 이상 환자의 8.7% (2/23례)에 비하여 유의하게 많았으며 (P=0.004), 기관기능장애가 있었던 경우도 33.3% (5/15례)로 2세 이상 환자의 13% (3/23) 비해 높은 경향을 보여, 2세 미만의 환자에서 광범위한 전신성 질환이 보다 빈번한 것으로 나타났다. 15세 이상의 성인 환자군과 15세 미만 환자군에서는 기관기능장애 및 4개 이상의 기관침범의 빈도는 양군간에 차이가 없었다. 기관기능장애와 4개 이상의 기관침범 발생 간에 유의한 상관관계가 관찰되었다 (P=0.041).

5) 전체 환자의 치료 반응률은 71% [완전반응 21례 (55.3%), 부분반응 6례 (15.7%)] 이었으며. 항암화학요법을 시행 받은 25례의 치료 반응률은 완전반응 11례 (44%), 부분반응 4례 (16%)로 전체 반응률은 60% (15례) 이었고, 각 화학요법별 반응률은 유의한 차이가 없었다. 전체 생존율은 50개월에 63.4%, 무병생존율은 24개월에 56.7%이었다. 랑게르한스세포 조직구증의 예후인자인 진단당시 2세 미만, 4개 이상의 기관을 침범한 경우, 기관기능장애를 가진 경우에서 없는 군에 비해 무병생존율이 낮았고, 다장기 질환에서 단골성 및 다골성 질환에 비해 무병생존율이 낮았으며 임상병기에 따라 무병생존율의 차이가 있었다. 15세 이상의 성인환자에서 무병생존율 및 전체생존율은 15세 미만군과 차이가 없었다.

6) 치료경과 중 5례가 사망하였고 이 중 3례는 항암치료 중 감염으로, 2례는 기관기능부전으로 사망하였다. 추적 관찰 기간 중에 3례의 요붕증 환자를 포함하여 5례가 뇌하수체기능부전으로 호르몬 대체요법이 필요하였고 5례에서 지속적인 폐기능부전을, 3례에서 간경변을 동반한 간기능부전을 보였다.

결 론 : 랑게르한스세포 조직구증 환자에서 2세 미만의 연령, 4개 이상의 기관침범 및 기관기능장애가 동반된 경우 무병생존율이 낮았으며, 병변이 골격계에만 국한된 경우 90% 이상의 생존율을 보였다. 추후 성인 환자와 소아 환자간의 임상양상 및 치료성적에 대하여 더 많은 예를 대상으로 한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Philip Lanzkowsky : *Manual of pediatric hematology and oncology. 2nd ed, New York: Churchill Livingstone Inc, 1995, pp493-511*

2) Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH, Gilliland DG : *Langerhans' cell histiocytosis(histiocytosis X)-A clonal proliferative disease. N Engl J Med 331:154-160, 1994*

3) Chu T, D'Angio GJ, Favara B, Ladisch S, Nestit M, Pritchard I : *Histiocytosis syndrome in children. Lancet 306:208-209, 1987*

4) De Graaf JH, Tamminga RY, Dam-Meiring A, Kamps WA, Timens W : *The presence of cytokines*

in Langerhans' cell histiocytosis. J Pathol 180:400-406, 1996

5) Longaker MA, Ftieden IJ, LeBoit PE : *Congenital "self-healing" Langerhans' cell histiocytosis; the need for long-term follow-up. J Am Acad Dermatol 31:617-631, 1995*
6) Ladisch S, Jaffe ES : *The histiocytosis. In:Pizzo PA, Poplack DG, editors: Principle and practice of pediatric oncology, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott. 1993, pp617-631.*
7) Gianotti F, Caputo R : *Histiocytic syndromes: A review. J Am Acad Dermatol 13:383-404, 1985*
8) Cline MJ : *Histiocytes and histiocytosis. Blood 84: 2840-2853, 1994*
9) Broadbent V : *Favourable prognostic features in histiocytosis X; bone involvement and absence of skin disease. Arch Dis Child 61:1219-1221, 1986*
10) Levin PT, Osband MR : *Evaluating the role of therapy in histiocytosis X. Hematol Oncol Clin North Am 1:35-42, 1987*
11) Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zoger S, Wara MW, Matthay KK : *Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis; 25-year experience at the University of California, San Francisco. J Clin Oncol 14:2073-2082, 1996*
12) Lahey ME : *Prognostic factors in histiocytosis X. Am J Pediatr Hematol Oncol 3:57-60, 1981*
13) Thomas C, Donnadieu J, Emile JF, Brousse N : *Langerhans' cell histiocytosis. Arch Pediatr 14: 2073-2082, 1996*
14) Maarten Egeler R, D'Angio GJ : *Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr 127:1-11, 1995*
15) Favara BE : *Langerhans' cell histiocytosis: pathobiology and pathogenesis. Semin Oncol 18:3-7, 1991*
16) Weiss LM, Beckstead JH, Warnke RA, Wood GS. *Leu-6-expressing cells in lymph nodes: dendritic cells phenotypically similar to interdigitating cells. Hum Pathol 17:179-184, 1986*
17) Komp DM: *Langerhans' cell histiocytosis. N Engl J Med 316:747-748, 1987*
18) Kannourakis G, Abbas A : *The role of cytokines in the pathogenesis of Langerhans' cell histiocytosis. Br J Cancer 70:37S-40S, 1994*
19) Mahmoud HH, Wang WC, Murphy SB : *Cyclosporin therapy for advanced Langerhans' cell histiocytosis. Blood 77:721-725, 1991*
20) Leahy MA, Krejci SM, Friednash M, Stockert SS, Wilson H, Huff JC, Weston WL, Brice SL : *Human herpes virus 6 is present in lesions of Langerhans cell histiocytosis. J Invest Dermatol 101:642-645, 1993*
21) McClain K, Jin H, Gresik V, Favara B : *Langerhans cell histiocytosis - lack of viral etiology. Am J Hematol 47:16-20, 1994*
22) Mierau GW, Willis EJ, Steele PO : *Ultrastructural studies in Langerhans cell histiocytosis: a search for evidence of viral etiology. Pediatr Pathol 14: 895-904, 1994*
23) Watanabe S, Nakajima T, Shimosato Y, Sato Y, Shimizu K : *Malignant histiocytosis and Letter-Siwe disease; neoplasm of T-zone histiocyte with S-100 protein. Cancer 51:1412-1424, 1983*
24) Takahashi K, Isobe T, Ohtsuki Y, Sonobe H, Takeda I, Akagi T : *Immunohistochemical localization and distribution of S-100 proteins in the human lymphoreticular system. Am J Pathol 116: 497-503, 1984*
25) Raney RB, D'Angio GJ : *Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X): Experience at the Children's Hospital of Philadelphia, 1970-1984. Med Pediatr Oncol 17:20-28, 1989*
26) Komp DM, Vietti TJ, Berry DH, Starling KA, Haggard ME, George SL : *Combination chemotherapy in histiocytosis X. Med Pediatr Oncol 3: 267-273, 1977*
27) Greenberger JS, Crocker A, Vawter G, Jaffe N, Cassady J : *Results of treatment of 127 patients with systemic histiocytosis(Letterer-Siwe syndrome, Schuller-Christian syndrome and multifocal eosinophilic granuloma). Medicine 60:311-338, 1981*
28) Gadner H, Heitger A, Mayer H, Jank-Schaub G, Kuhll J, Ritter J : *Six-year experience with the German Austrian Cooperative study of Langerhans' cell hisiocytosis(DAL-HX83): The Histiocyte Society, Fifth Annual Meeting, Halifax, Canada, Oct. 12-14,1989*
29) Broadbent V, Pritchard J, Davies E, Levnisky RJ, Heaf D, Atherton DJ, Pincott JR, Tucker S : *Spontaneous remission of multi-system histiocytosis-X. Lancet 1:253-254, 1984*
30) Sessa S, Sommelet D, Lascombes P, Prevot J : *Treatment of Langerhans' cell histiocytosis in children. J Bone Joint Surg 76-A:1513-1525, 1994*
31) Egeler RM, D'Angio GJ : *Langerhans cell histiocytosis. J Pediatr 127:1-11, 1995*
32) Lahey ME : *Histiocytosis X-comparison of three treatment regimens. J Pediatr 87:179-183, 1975*
33) Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S : *A treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. Med Pediatr Oncol 23:72-80, 1994*
34) Basade MM, Nair CN, Krurkure PA, Dai SK, Advami SH : *Etoposide in Langerhans cell histiocytosis in children. Pediatr Hematol Oncol 13:159-162, 1996*
35) Korholz D, Janssen G, Gobel U : *Treatment of relapsed Langerhans cell histiocytosis by cyclosporin A combined with etoposide and prednisone. Pediatr Hematol Oncol 14:443-449, 1997*
36) Christian N, Fredweique KA, Jacqueline CS :

Disseminated Histiocytosis X, analysis of prognostic factors based on retrospective study of 50 cases. Cancer 44:1824-1838, 1979

37) Parissa Z, Yves P, Dominique D Zandi P, Danis Y, Debray D, Bernard O, Houssin D : *Pediatric liver transplantation for Langerhans' cell histiocytosis. Hepatology 21:129-133, 1995*

38) Sommerauer JF, Atkison P, Andrews W Moore P, Wall W : *Liver transplantation for Langerhans' cell histiocytosis and immunomodulation of disease pre- and posttransplant. Transplant Proc 26:178-179, 1994*