

□ 증 려 □

가임기 간접흡연 여성에서 발생한 폐 호산구성 육아종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 흉부외과학교실,* 방사선과학교실,** 병리학교실***

신재호, 김지영,*** 오수환, 박홍수, 정상수, 나상규, 김형중, 안철민, 김해균,* 김상진,** 조상호***

= Abstract =

A Case of Pulmonary Eosinophilic Granuloma in a Passive-Smoking Reproductive Female

Jae Ho Shin, M.D., Ji Young Kim, M.D.,*** Soo Hwan Oh, M.D., Hong Soo Park, M.D., Sang Su Chung, M.D., Sang Kyu Na, M.D., Hyung Jung Kim, M.D., Chul Min Ahn M.D., Hae Kyun Kim, M.D.,* Sang Jin Kim, M.D.,** Sang Ho Cho, M.D.***

Department of Internal Medicine, Thoracic Surgery,* Radiology,** and Pathology,***
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Pulmonary eosinophilic granuloma, a rare form of Langerhans cell histiocytosis confined to lung, has no known etiology and variable natural history. It is characterized by discrete proliferation of Langerhans cells. It is known that over 90% of the patients are cigarette smokers, and it is rarely reported in non- or passive-smoking patients, especially female. Here we describe a case of pulmonary eosinophilic granuloma in a passive-smoking, reproductive female patient presented with spontaneous pneumothorax. We identified S-100 and CD1a positive histiocytes on immunohistochemical stain of the lung tissue obtained by open lung biopsy.

Key words : Pulmonary eosinophilic granuloma, Langerhans cell histiocytosis,

서론

1953년 Lichtenstein¹⁾은 이전까지 Letterer-Siwe disease, Hand-Schüller-Christian disease 및 eosinophilic granuloma 등으로 분류되던 질환들이 조작구(histiocyte)의 증식이라는 공통의 병리학적 소견을 보이면서 단지 침범 부위, 발생 시기, 임상 양상에 차이가 있는 하나의 질환군임을 알고 이를

Histiocytosis X라고 명명하였다. 그후 1973년 Nezelof등²⁾이 Langerhans-like cell이 질환의 발생에 중요한 역할을 한다는 것을 주장한 이래 Langerhans 세포의 증식에 의한 질환임이 인정되어 1987년 Histiocyte society에서 이를 Langerhans cell histiocytosis(LCH)라 명명하였다. LCH는 골, 피부, 점막, 폐, 림프절 등을 침범하며, 드물지만 폐에만 국한되어 나타나는 경우를 폐 호산구성 육아종

Table 1. 현재까지 국내 문헌에 보고된 증례

| 보고 연도 | 성별 | 연령(세) | 흡연력(PY) | 진단 방법 |
|---------------------|----|-------|---------|------------------|
| 1982 ¹⁸⁾ | 남 | 23 | 2 | Open lung biopsy |
| 1987 ¹⁹⁾ | 남 | 31 | 5 | Lobectomy |
| | 남 | 35 | 15 | Open lung biopsy |
| 1992 ²⁰⁾ | 남 | 35 | 15 | Open lung biopsy |
| 1992 ²¹⁾ | 남 | 29 | 4 | Open lung biopsy |
| | 남 | 31 | 8 | Open lung biopsy |
| 1992 ²²⁾ | 남 | 36 | 15 | Open lung biopsy |
| 1993 ²³⁾ | 여 | 2 | | Skin biopsy |
| | 남 | 2개월 | | Skin biopsy |
| | 남 | 17 | - | Open lung biopsy |
| 1993 ²⁴⁾ | 남 | 26 | 10 | Open lung biopsy |
| 1994 ²⁵⁾ | 남 | 21 | - | BAL |

(pulmonary eosinophilic granuloma)이라 한다. 이 질환은 Langerhans 세포와 호산구의 침윤을 동반한 육아종의 형성과 진행성의 간질의 섬유화를 특징으로 하며, 20-30대에 많이 발생하고 흡연력이 90% 이상에서 있는 것으로 알려져 있으나 질병의 원인과 병리학적 발병 기전은 아직 불분명하다. 현재까지 국내 문헌에는 12예가 보고되었으며 소아 2예를 제외하고는 대부분 흡연력이 있는 성인 남자이었다(Table 1). 최근 저자 등은 기흉을 주소로 내원한 흡연력이 없는 젊은 여성에서 단순 흉부 방사선 소견상 간질성 폐질환의 소견을 보여 임상적으로 Lymphangiomyomatosis(LAM)를 의심하였으나 폐조직 검사 후 폐 호산구성 육아종으로 확진한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 이○실, 여자 24세

주소: 호흡 곤란 및 좌측 흉통

과거력 및 가족력: 특이 병력 및 흡연력은 없으나 환자의 아버지가 100 Pack-Year 이상의 흡연력이 있음.

현병력: 환자는 어려서부터 빈번한 상기도 감염을 경험하였으며, 운동시 호흡 곤란이 있었다고 한다. 내원 1개월전부터 5kg의 체중 감소, 좌측 흉통 및 호흡 곤란이 심해져 인근 병원에 내원하여 좌측 기흉으로 흉관 삽입술을 시행한 후 본원으로 전원되었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 100/70mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃이었다. 경부 림프절은 촉진되지 않았고 흉부 청진상 양측 폐에서 호흡음이 약간 감소되어 있었으나 수포음이나 천명음은 들리지 않았다. 심음은 규칙적이었고 잡음은 없었다. 복부 진찰상 간, 비장은 촉진되지 않았고, 사지에서 곤봉지, 부종, 청색증 등은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사상 혈색소 10.8g/dl, 혈소판 335,000/mm³, 백혈구 8,750/mm³ (중성구 60%, 림프구 35%, 호산구 4.7%), 적혈구 침강속도 12mm/hr이었다. 그 외 혈청 생화학검사, 혈청 전해질검사 및 소변검사는 정상 소견이었고, 객담 항산균 도말검사(x3) 및 세균 배양 검사, 세포진 검사(x3) 등은 모두 음성이었다. 동맥혈 가스검사상 PH 7.39, PaCO₂ 39.8mmHg, PaO₂ 87.7 mmHg, HCO₃⁻ 24.0mmol/L, 산소포화도 97.3%이었다. 폐기능검사상 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC) 0.96L

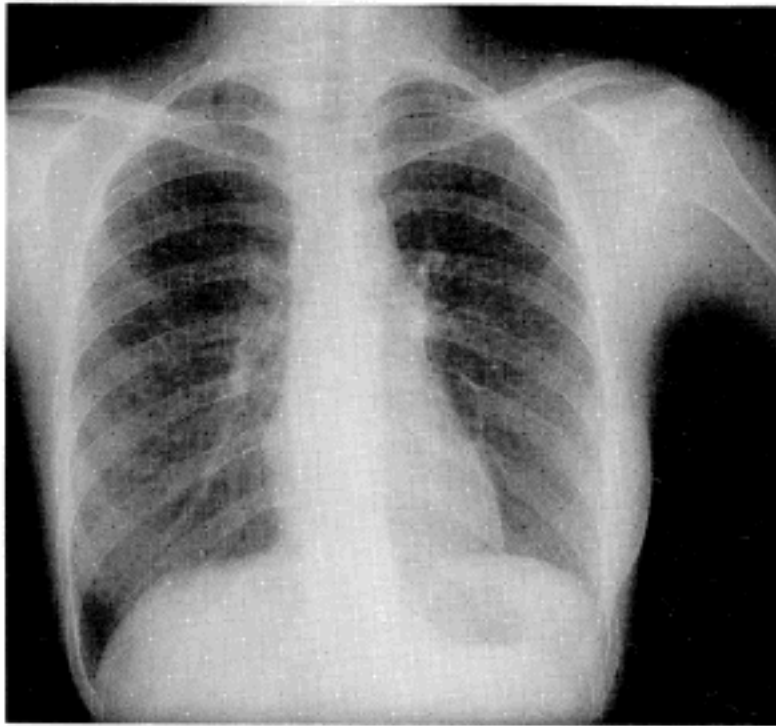


Fig. 1. Chest radiograph shows minimal reticulonodular shadows in both lungs and slight hyperlucency on both upper zone.

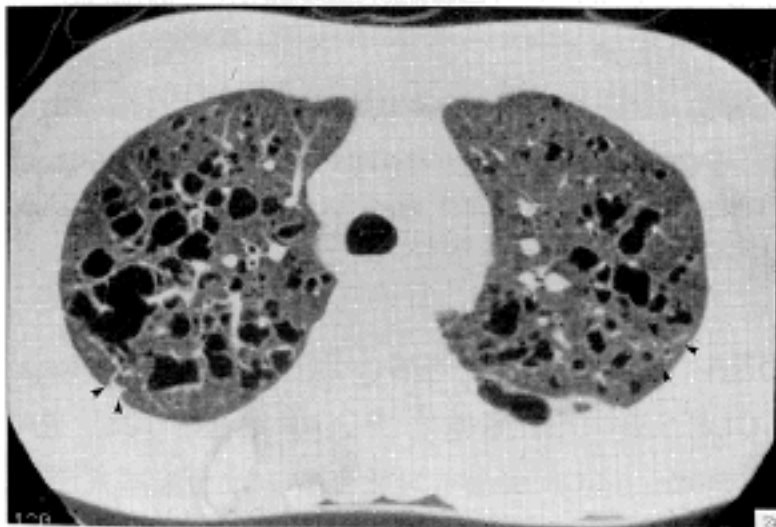


Fig. 2-a. Chest HRCT scan shows multiple variable-sized, irregular-shaped cysts on both lungs(Fig. 2a, 2b). Note the cystic lesions are more prominent on upper lung zone(Fig. 2a) than lower lung zone(Fig. 2b). Some irregular-shaped nodular densities are demonstrated around the cystic lesions(Fig. 2a, arrowheads).

(예측치의 27%), 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume at 1 second, FEV₁) 0.65L(예측치의 22%), FEV₁/FVC 68%, 폐확산능 12.0ml/

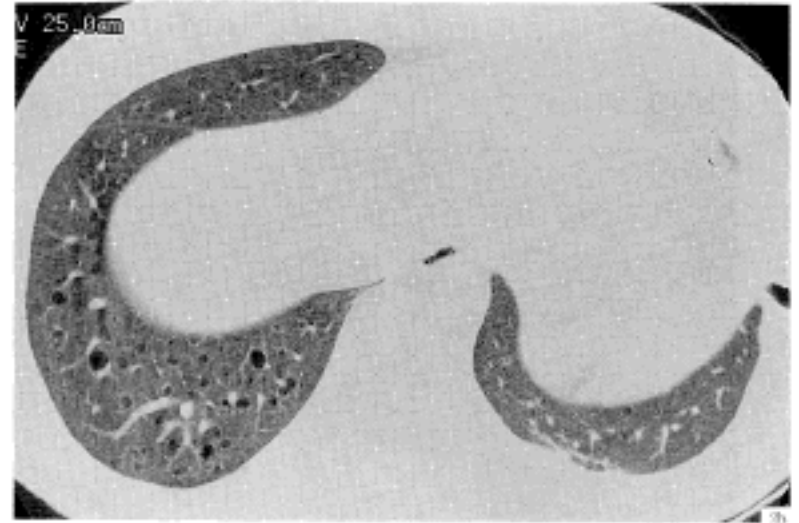


Fig. 2-b. Chest HRCT scan shows multiple variable-sized, irregular-shaped cysts on both lungs(Fig. 2a, 2b). Note the cystic lesions are more prominent on upper lung zone(Fig. 2a) than lower lung zone(Fig. 2b). Some irregular-shaped nodular densities are demonstrated around the cystic lesions(Fig. 2a, arrowheads).

min/mmHg(예측치의 64%), 잔기량(residual volume, RV) 1.57L(예측치의 124%), 전폐용적(total lung capacity, TLC) 2.66 L(예측치의 58%), RV/TLC 59%이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 소견상 양측 전폐야에 미만성 망상 음영이 관찰되었다(Fig. 1). 고해상도 흉부 전산화단층촬영상 다양한 크기와 모양의 낭종이 양측 폐야에서 관찰되었다. 낭종은 폐하부보다 폐상부에서 더 현저한 소견을 보였고 낭종 사이로 불규칙적 형태의 소결절성 병변이 드물게 관찰되었다(Fig. 2a, 2b). 두개골, 하악골, 늑골, 흉추 및 요추의 단순 방사선 소견 및 전신골주사상 이상소견은 없었다.

병리 소견: 광학 현미경 소견상 Langerhans 세포가 확장된 세기관지벽에 증식되어 있었고, Langerhans 세포 및 호산구, 림프구 등의 침윤으로 구성된 결절이 드물게 관찰되었다(Fig. 3, 4). 면역조직화학염색에서 Langerhans 세포는 CD1a 및 S-100 단백질에 양성반응을 보였다(Fig. 5).

임상적 경과: 환자는 입원 4일째 개흉 폐생검을 시행

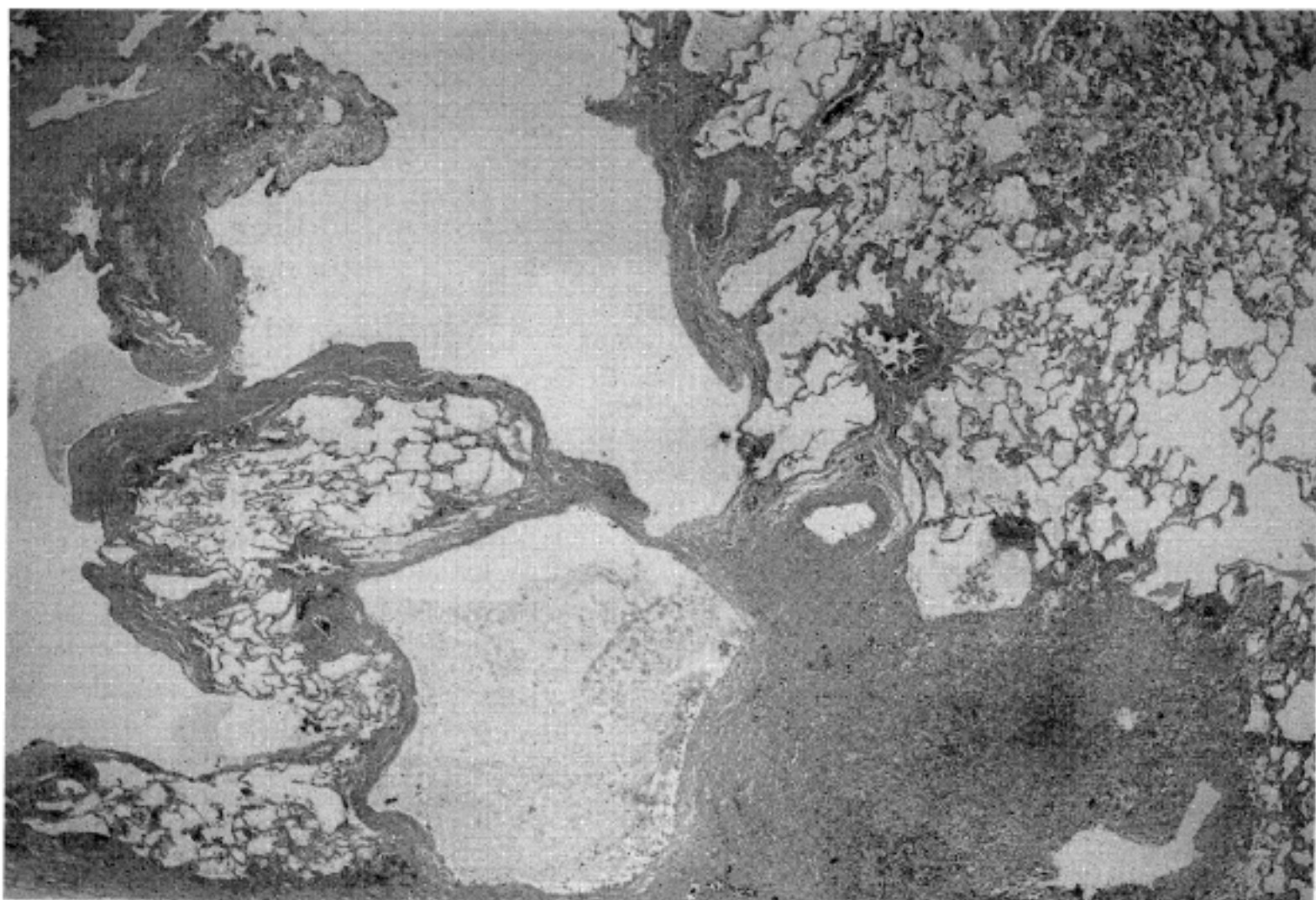


Fig. 3. Low magnification view of pulmonary eosinophilic granuloma demonstrating proliferations of Langerhans cells in the walls of emphysematous small airways, and nodular cellular infiltrates (right lower corner). (Hematoxylin eosin stain, $\times 40$)

하였으며, 대증치료후 증상이 다소 호전되어 외래 추적 관찰중이며, 퇴원 1개월후 시행한 폐기능검사상 FVC 1.41L(예측치의 39%), FEV₁ 1.41L(예측치의 48%) FEV₁/FVC 100%, 폐확산능은 13.8ml/min/mmHg(예측치의 73%)이었다.

고 찰

폐 호산구성 육아종의 발병 원인은 현재까지 확실히 규명되지 않고 있으나 1983년 Risdall 등³⁾이 51예를 분석하여 유사분열(mitosis)의 빈도는 낮으나 약 절반에서 10-23% 정도의 세포 이형성 (cytologic atypia)이 나타남을 보고하였고, 1993년 Willman 등⁴⁾과 1994년 Yu 등⁵⁾이 X-chromosome linked

DNA probe를 이용하여 질환 조직에서 clonal CD1a⁺ 조직구를 증명한 후, 이 질환은 체성 변이 (somatic mutation)에 의한 Langerhans 세포 또는 전구 세포의 clonal proliferation에 의한 종양성 (neoplastic) 질환이라는 주장이 있다. 하지만 이 질환에 있어서 clonality의 의미에 대해서는 아직 정립된 의견이 없다. 한편으로는 병변에서 보이는 Langerhans 세포의 모양이 피부나 다른 장기에서 보이는 정상 Langerhans 세포와 같으며 질병의 초기에 림프구를 비롯한 여러 염증 세포가 같이 발견되고 다른 육아종성 질환들과 임상경과와 병리소견이 매우 비슷한 점으로 미루어 Langerhans 세포에 의한 과도한 면역반응에 의한 비종양성 증식이라는 주장도 있으며, 이때 여러 cytokines 들이 이러한 반응을 매개하는 것으로

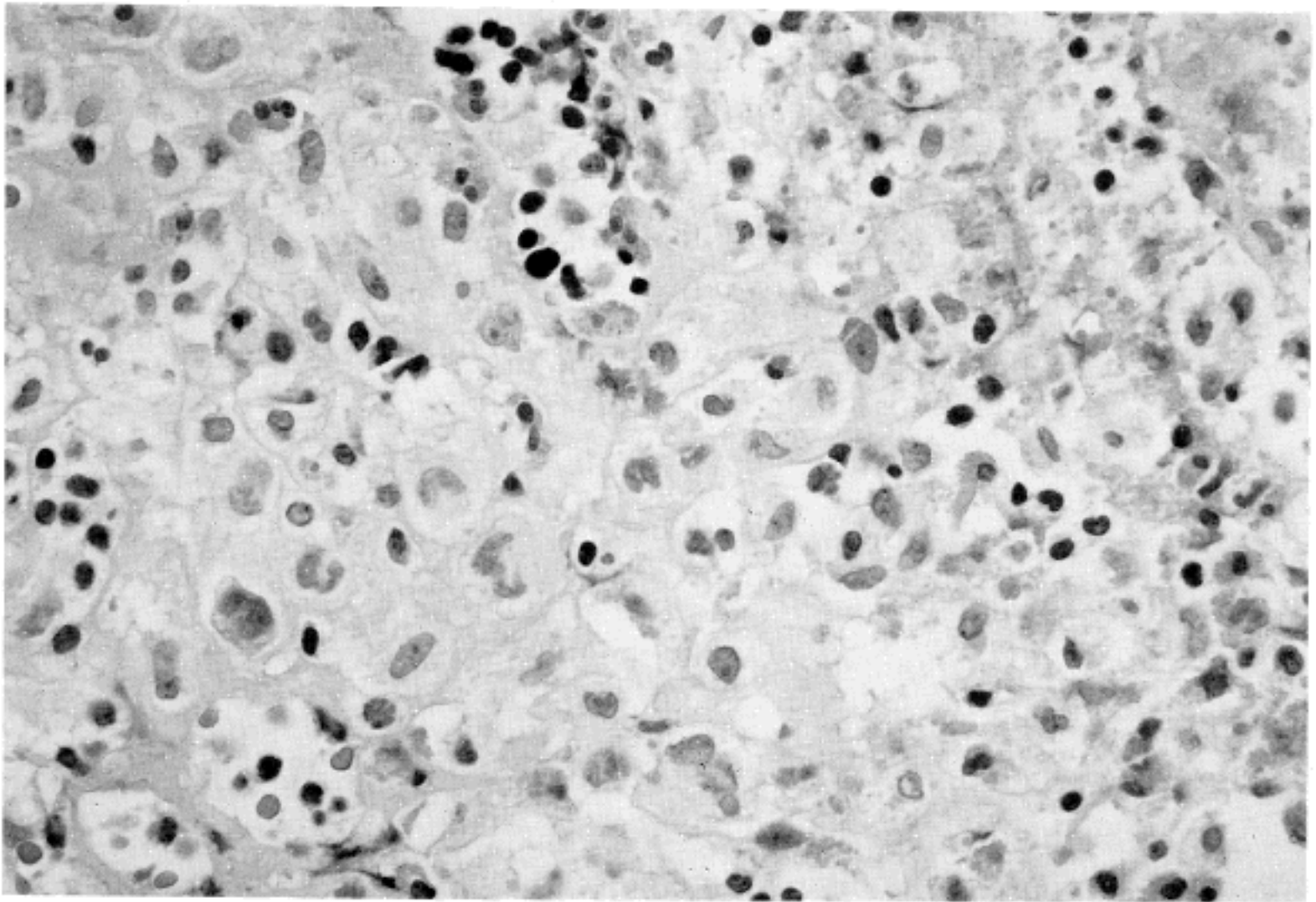


Fig. 4. At higher magnification, many large histiocytes(Langerhans cells) with abundant eosinophilic cytoplasm and folded or indented nuclei are present with eosinophils and lymphocytes. (Hematoxylin-eosin stain, $\times 130$)

알려져있다^{6,7)}. 이러한 면역반응을 유발하는 항원은 담배연기 속의 어떤 성분 또는 기관지상피세포 등으로 추정되고 있으나 아직 명확히 규명되지는 않았다⁸⁾. 또한 발병이 어린 나이에 많고 산재성이라는 점에서 바이러스가 원인이라는 설이 제기되었으며, 병변에서 EBV, HHV6 등에 의해 Langerhans 세포의 증식에 관여하는 특정 cytokine의 분비를 일으키는 것이 병인이라고 주장된 바 있으나 LCH의 조직에서 이들 바이러스의 genome을 발견하지는 못하였으며 이러한 병인론의 뚜렷한 근거는 없다^{9,10)}.

폐 호산구성 육아종은 드문 질환으로 정확한 발병률은 알려져 있지 않으나, Gaensler 등¹¹⁾이 502예의 만성 미만성 폐질환을 분석한 결과 이중 폐 호산구성 육아종의 빈도는 3.4%로 나타난 바 있다. 남녀비는

비슷한 것으로 알려져 있고, 어느 연령에서나 발병할 수 있으나 20-30대에 흔한 것으로 보고된 바 있다. 폐 호산구성 육아종은 대부분의 경우에 국소적으로 나타나지만 파종성 Langerhans cell histiocytosis의 형태로서 전신적으로 파급되는 경우도 드물게 보고된 바 있고 이러한 경우는 예후가 불량하다. 임상 증상은 기침(58%), 운동시 호흡곤란(38%), 흉통(21%) 등이 주된 증상이며, 그 외 체중감소, 발열, 피로 등의 전신증상(20-35%)이 있고, 20%에서 골병변, 5%에서 요붕증이 동반된다고 한다. 약 5-23%에서는 증상이 없이 우연히 단순 흉부 방사선 촬영으로 폐병변이 발견된다고 하며, 약 14%에서는 원발성 기흉으로 발견된다고 한다¹²⁾.

이 질환의 방사선학적 소견은 비교적 특징적으로 단

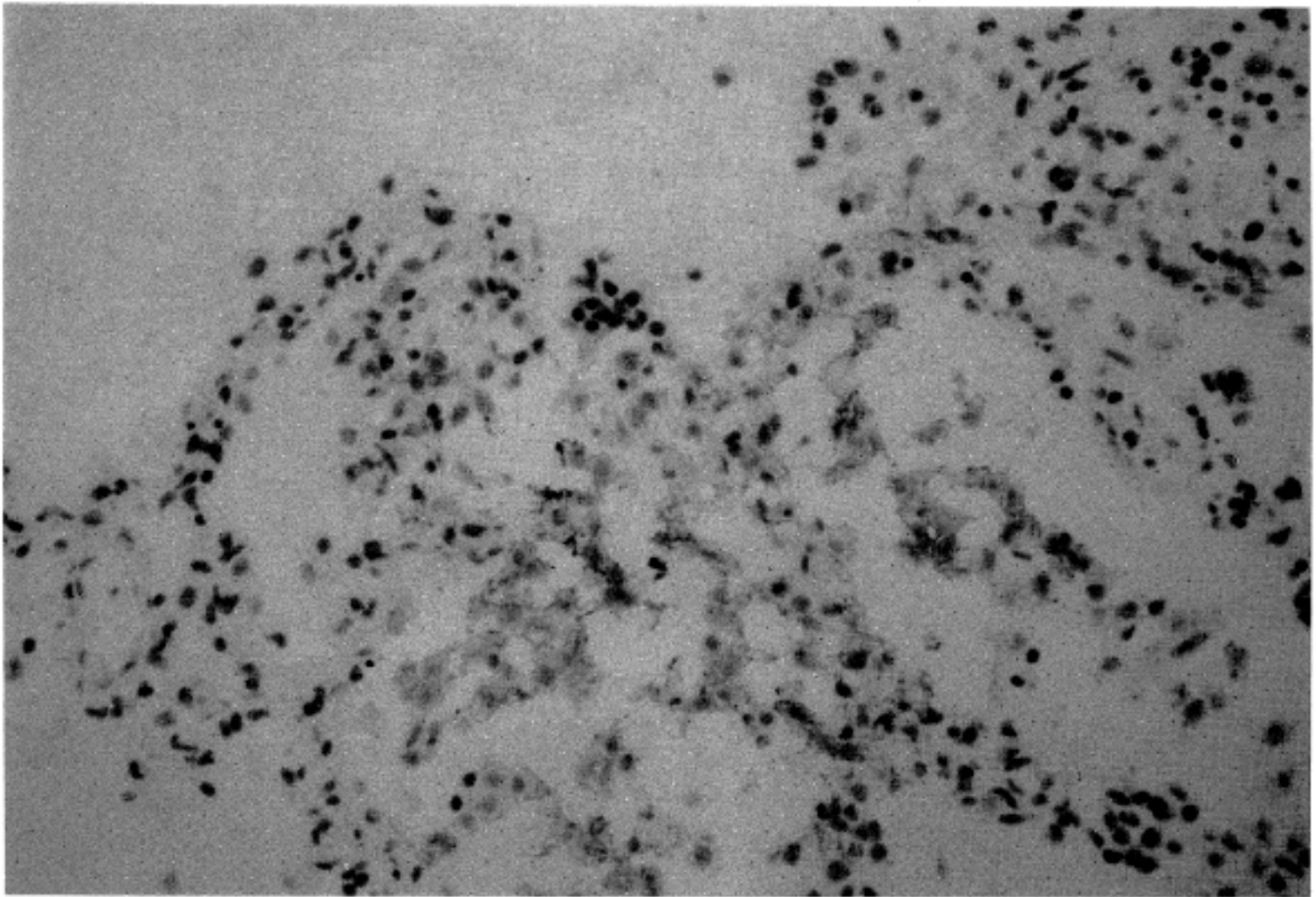


Fig. 5. These large histiocytes(Langerhans cells) are positive on the CD1a immunohistochemical stain.

순 흉부 방사선 및 고해상도 전산화단층촬영 소견상 1-10mm 크기의 결절들이 산재하면서 미만성 망상 침윤, 낭종성 변화 등이 나타나며, 진행하면 섬유화 및 벌집모양 폐 등의 소견을 보일 수 있다. 특히 낭종은 다양한 크기와 불규칙적인 모양으로 나타나며, 주로 상엽이나 중엽에 양측성, 미만성, 대칭성으로 분포하고 하엽의 침범은 매우 경미한 것이 특징이다.

방사선학적으로 감별해야 할 대표적 질환은 lymphangioliomyomatosis(LAM)로 가임기 여성에서 발생하고 낭종의 모양이 비교적 규칙적인 원형이며, 하엽을 포함하여 균일한 분포를 보이고 결절을 동반하지 않는다는 점이 감별점이 된다고 한다. 본 예에서는 방사선소견상 다양한 크기의 낭종성 병변이 주로 상엽과 중엽에 특징적으로 분포하면서 결절은 매우 적게 관찰되었는데, 대개 질환이 진행함에 따라 결절성 병변은 감소하는 것으로 알려져 있어 매우 진행된 상

태인 것으로 사료된다.

폐기능검사 소견은 초기에는 정상인 경우가 많으나 섬유화가 진행될수록 제한성 장애소견을 보이며 병이 진행할수록 기류 장애(airflow limitation)에 의한 air trapping이 증가하여 폐쇄성 장애가 나타나고 폐활량이 감소하면서 RV/TLC이 증가하는 소견을 보인다. 또한 $P_{a}O_2$ 감소, $D(A-a)O_2$ 증가가 나타나며 이러한 소견은 운동시 더 뚜렷하게 나타난다.

진단에 있어서 증상, 이학적 소견 및 검사실 소견 등은 비특이적이며, 고해상 전산화단층촬영을 포함한 방사선학적 검사는 질환의 진단 및 예후 결정에 많은 도움을 준다. Auerswald 등¹³⁾에 의하면 기관지폐포 세척액내 CD1a⁺ 세포가 5% 이상일 때 진단적 가치를 부여할 수 있다고 하였으나 대부분의 경우에는 확진을 위해서는 수술적 폐생검이 필요하며, 조직학적으로 Langerhans 세포의 증식과 결절성 병변을 증명하

요 약

는 것이 필요하다. 이는 전자현미경상 세포질 내에 Birbeck granule(X-body)이라는 독특한 구조물을 증명하거나 CD1a⁺ 세포의 존재를 증명하는 것으로 할 수 있다¹⁴. 조직 검사에서 보이는 1-10mm크기의 육아종성 결절은 Langerhans 세포 및 염증 세포의 침윤으로 구성되며, 주로 세기관지 주위에 분포하면서 정상 폐포 조직에 둘러싸여 있다¹⁵. 병이 진행함에 따라 점차 세포 침윤이 감소하면서 섬유화가 진행되며, 낭종이 발생하는 원인기전은 확실하지는 않으나 세기관지 주위의 병변에 의해 세기관지 벽이 파괴되고 내강이 커지면서 낭종성 변화를 보이게 된다는 설이 있다¹⁶.

치료는 아직 정립되어 있지 않으나 특별한 치료 없이 저절로 호전되는 경우가 13-55% 정도로 상당수를 차지하므로 증상이 없거나 경미한 경우에는 특별한 치료 없이 관찰할 수 있으며, 질환이 진행하거나 전신 증세가 나타나는 경우에 치료하는 것이 원칙으로 되어 있다.

치료제로는 스테로이드나 etoposide, vinblastine 등의 세포독성약제 등이 주로 시도되어 왔고 약 반수에서 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 질환의 자연 치유경향 등으로 인해 그 효과를 객관적으로 단언하기는 어려우며, 최근에는 cyclosporin A, 골수 이식술, CD1a에 대한 단클론 항체 등이 시도되고 있으나 더 많은 연구가 필요한 실정이다¹⁷. 흡연 환자에서 금연이 치료에 매우 중요하다고 알려져 있다.

본 예는 방사선 소견상으로 낭종의 분포와 형태 등은 폐 호산구성 육아종에 합당하나, 뚜렷한 결절성 병변이 매우 적게 나타났고 가임기 비흡연 여성이라는 점 등에서 초기에는 LAM의 가능성을 더 많이 고려하였으나, 폐생검과 이의 면역조직화학염색법에 근거하여 폐 호산구성 육아종을 확진한 예이다. 본 예는 매우 진행된 상태로 사료되며, 일반적으로 볼 때는 약물치료를 요하는 경우에 해당하나 폐생검후 임상적 소견상으로 호전의 양상을 보이고 있어 현재는 경과 관찰중에 있으며, 추후 경과에 따라 적극적인 약물치료가 필요할 수도 있을 것으로 사료된다.

기흉과 미만성 간질성 폐질환의 소견을 보인 흡연력이 없는 젊은 여자 환자에서 개흉 폐생검후 면역조직화학염색을 통하여 폐 호산구성 육아종을 진단한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

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 56 : 84, 1953
2. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF : Histiocytosis X : histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. Biomedicine 18 : 365, 1973
3. Risdall RJ, Dehner LP, Duray P, Kobinsky N, Robinson L, Nesbit ME : Histiocytosis X (Langerhans' cell histiocytosis) : Prognostic role of histopathology. Arch Pathol Lab Med 107 : 59, 1983
4. Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH, Gilliland DG : Langerhans cell histiocytosis(Histiocytosis X) : a clonal proliferative disease. N Eng J Med 331 : 154, 1994
5. Yu RC, Chu C, Bruwella L, Chu AC : Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. Lancet 343 : 767, 1994
6. Kannourakis G, Abbas A : The role of cytokines in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. Br J Cancer 70(SXXXIII) : S37, 1994
7. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J : GM-CSF and TNF- α cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells.

- Nature 360 : 258, 1992
8. Aguayo SM, King TE, Waldron JA, Sherrit KM, Kane MA, Miller YE : Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. J Clin Invest 86 : 838, 1990
 9. Leahy MA, Krejci SM, Friednash M, Stockert SS, Wilson H, Huff JC, Weston WL, Brice SL : Human Herpesvirus 6 is present in lesion of Langerhans cell histiocytosis. J Invest Dermatol 101 : 642, 1993
 10. McClain K, Jin H, Gresik V, Favara B : Langerhans cell histiocytosis : lack of a viral etiology. Am J Hematol 47 : 16, 1994
 11. Gaensler EA, Carrington CB : Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease : clinical, roentgenographic and physiologic correlation in 502 patients. Ann Thorac Surg 30 : 411, 1980
 12. Marcy TW, Reynolds HY : Pulmonary histiocytosis X. Lung 163 : 129, 1985
 13. Auerswald U, Barth J, Magnussen H : Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. Lung 169 : 305, 1991
 14. Clinical Writing Group of the Histiocyte Society (Broadbent V, Gardner H, Komp DM, Ladisch S) : Histiocytosis syndromes in children II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell histiocytosis. Med Pediatr Oncol 17 : 492, 1989
 15. Favara BE, Jaffe R : The histopathology of Langerhans cell histiocytosis. Br J Cancer 70 (SXXIII) : S17, 1994
 16. Fukuda Y, Basset F, Soler P, Ferrans VJ, Masugi Y, Crystal RG : Intraluminal fibrosis and elastic fiber degradation lead to lung remodelling in pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). Am J Pathol 137 : 415, 1990
 17. Ladisch S, Gardner H : Treatment of Langerhans cell histiocytosis—evolution and current approaches. Br J Cancer 70(S23) : S41, 1994
 18. 김석영, 장재효, 차봉연 등. 호산성 폐육아종 1예. 대한내과학회지 25 : 1367, 1982
 19. 김준우, 방영주, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철 : 호산성 폐육아종 2예. 대한내과학회지 33 : 805, 1987
 20. 이기열, 강은영, 정규병, 채양석, 김학재 : 폐의 조직구증식증 : 1예 보고. 대한방사선의학회지 28 : 101, 1992
 21. 최완영, 유용걸, 박동일, 신동호, 박성수, 이정희, 전석철, 정원상, 박찬필, 박문향, 이중달 : 폐 호산구성 육아종 2예. 결핵 및 호흡기질환 39 : 186, 1992
 22. 강세용, 구양서, 인광호, 강경호, 유세화 : 반복성 기흉을 유발한 원발성 폐조직구증-X. 대한내과학회지 43 : 126, 1992
 23. 김종성, 방덕자, 임현철, 전석철, 이승로, 함창곡 : 폐 Langerhans 세포 조직구 증식증의 방사선학적 소견. 대한방사선의학회지 29 : 973, 1993
 - 24.곽승민, 김세규, 신동환, 정경영, 장중현, 이홍렬, 김성규, 이원영 : 종격동 임파절 침범을 동반한 폐 호산구성 육아종 1예. 결핵 및 호흡기질환 40 : 424, 1993
 25. 홍사준, 안강현, 이원연, 공수정, 용석중, 신계철 : 양측성, 재발성 자연기흉을 동반한 폐 조직구증 1예. 결핵 및 호흡기질환 41 : 152, 1994