

조직구 증식증의 치료

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

박병문 · 신규호 · 김현우 · 김현정

— Abstract —

Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis

Beong Mun Park, M.D., Kyoo Ho Shin, M.D.,
Hyun Woo Kim, M.D., Hyon Jeong Kim, M.D.

*Department of Orthopaedic Surgery, Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea*

Histiocytosis X patients present with a variety of clinical manifestations and outcomes. The principal difficulty in the establishment of a definite protocol for treatment is based on the poor understanding of the basic nature of this disease, the absence of reliable prognostic criteria, and the problems with nomenclature. The objectives of this study were to analysis the course of the disease and the results of treatment in patients who had Langerhans cell histiocytosis and to suggest prognostic factors and guidelines for management. We reviewed the thirty patients who had Langerhans cell histiocytosis for past ten years. These patients were followed for an average 4.8 years (range, excluding patients who died of the disease, two to eleven years). The patients were divided into two groups; eighteen patients who had Langerhans cell histiocytosis localized in skeleton (group I) and twelve patients who had Langerhans cell histiocytosis disseminated in both skeleton and extra-skeleton (group II). Methods of treatment included curettage with or without bone graft, radiotherapy, or watchful observation alone in group I; chemotherapy, chemotherapy and radiotherapy, or curettage in group II.

All eighteen patients in group I had a complete response to the therapy. Seventeen of these eighteen patients had not a recurrence by the time of the latest follow-up examination; one had a recurrence. Four of twelve patients in group II had a complete response to the therapy, four had a partial response, and four had no response. Eight of these twelve patients had a recurrence; four did not. Two patients in group II died of the disease.

* 통신저자 : 박 병 문

서울 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 정형외과학교실 (전화 361-5643)

* 본 논문의 요지는 1994년 10월 제38차 대한정형외과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

The significant prognostic factor was the extent of the disease, limited to the skeleton or not, and the age of onset was an indirect prognostic factor predicting multiple organ involvement.

Key Words : Treatment results, Langerhans cell histiocytosis

서 론

조직구 증식증(Langerhans cell histiocytosis)은 비교적 드문 소아기 질환으로, 원인과 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나, 단핵대식세포계(monocyte-macrophage lineage)에서 기원한 랑게르한스 세포(Langerhans cell)의 이상증식증으로 다양한 임상 경과와 치료결과를 보이는 일련의 질환들로 알려져 있다^{1,17,18}. 조직구 증식증은 병의 침범 범위와 진행 속도 및 예후 등의 임상조건에 따라 크게 세가지 대표적 질환으로 분류한다. 호산구 육아종(eosinophilic granuloma of bone)은 5세에서 10세 사이에 호발하며 병변이 골조직에 국한하여 발생하는 것이 특징으로 어떠한 치료법에도 잘 반응하여 양호한 경과를 보인다^{1,3,4,17}. 반면, 핸드-슐러-크리스찬 병(Hand-Schuler-Christian disease)이나 레터러-시웨 병(Letterer-Siwe disease)은 병변이 골격(skeleton) 및 골격외(extra-skeleton)의 주요 장기를 침범하는 전신 파종형으로서, 핸드-슐러-크리스찬 병은 3세에서 5세에 호발하고, 두개골 결손, 안구 돌출증, 다뇨증의 3대 징후를 특징으로 하는 만성 질환으로 예후가 좋지 않고, 레터러-시웨 병은 주로 3세 미만의 영유아에서 발생하며 쇠약, 간비종대, 피부발진 등 전신에 걸친 범발성 병변의 급성 진행으로 인해 골파괴를 일으키기 전에 대부분 사망하게 되는 불량한 예후를 보인다^{1,5,17}.

오랫동안 조직구 증식증에 대한 치료법에 대해 많은 연구가 있어 왔으나 아직까지 확립된 치료방법은 없다. 단순관찰에서부터 소파술⁹, 소파술 및 골이식술, 국소적 스테로이드 주사^{11,16}, 방사선 조사^{12,14}, 화학 치료^{24,29,41,44,45}, 및 면역치료^{21,36}에 이르기까지 다양한 치료법들이 기술되어 왔다^{1,2,5,8,40,43}. 일반적으로 호산구 육아종의 경우 어떠한 치료법에도 큰 무리없이 잘 치유되지만, 골격외 주요 장기에 파급되는 전신성 병변인 핸드-슐러-크리스찬 병이나 레터러-시웨 병의 경우 치료에 어려움이 있어 10여년 이

상의 장기간의 치료가 필요한 경우를 많이 볼 수 있다^{1,17}. 조직구 증식증의 치료에 대해 일관된 지침이 확립되지 못한 근본적인 원인은 본 질환의 발생 기전 및 병태생리학적 병인론에 대해 아직까지 명확히 밝혀진 바가 없고, 신뢰할 만한 예후기준이 정립되어 있지 못하기 때문이다⁴⁰.

본 연구는 최근 10년간 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에서 경험하였던 30례 조직구 증식증 환자의 임상경과와 치료결과를 분석하여, 예후인자와 치료의 지표를 알아보고자 하는데 그 목적이 있다.

연구대상 및 방법

1. 역학적 배경

1984년부터 1993년까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 조직구 증식증으로 진단받았던 환자 34명을 대상으로 추시가 불가능하였거나 추시 자료가 불충분하였던 4명을 제외하고, 30명의 환자에 대해 발병당시부터 가장 최근까지의 진찰소견, 의무기록, 방사선 사진, 및 병리소견을 토대로 임상 소견과 치료법 및 치료 결과에 대해 후향적으로 분석하였다.

2. 질병의 발현범위에 따른 분류

총 30명 환자에 대해 병변의 초기 발현범위에 따라 제1군 골격에 국한된 환자군, 제2군 골격 및 골격외 조직에 파급된 환자군으로 분류하였다.

제1군은 총 18명으로 이중 17명은 단일 골병변을 보였고, 1명은 두 곳 이상의 다발성 골병변을 보였다(Table 1). 제2군은 총 12명으로 초기 발현범위가 골격 뿐 아니라 연부조직 종괴, 피부발진, 뇌하수체 병변, 간비종대, 조혈기구 침범, 및 폐병변 등 전신적인 양상을 보였던 경우였다(Table 2). 제1군은 남자 10명, 여자 8명으로 평균나이는 9.8세(최소 1세 - 최고 41세)였고, 제2군은 남자 7명, 여자 5명으로 평균나이는 1.5세(최소 4개월 - 최고 4세)였다. 평균 추시기간은 제1군에서 4.9년(최소 2년-최고 10년), 제2군에서 4.6년(최소 2년-최고 9년, 추시기간

Table 1. Details of the patients who had histiocytosis X localized in skeleton (group I)

No	Sex	Age (yrs.)	Osseous lesions	Biopsy site	Treatment	Response	Recurrence Site	Additional therapy Time	Current status
1	m	21	R.clavicle	R.clavicle	Curettage, RT	C	-	-	NEOD, 8 yrs.
2	m	10	L.scapula	L.scapula	Curettage	C	-	-	NEOD, 7 yrs.
3	f	24	mandible L.tibia	mandible	Observation	C	-	-	NEOD, 6 yrs.
4	m	4	R.clavicle	R.clavicle	Curettage	C	skull,R.scapula C5, R.humerus	8 mos. Thomas collar	NEOD, 6yrs.
5	m	3	L.femur	L.femur	Curettage (BG)	C	-	-	NEOD, 4yrs.
6	m	4	R.ilium	R.ilium	Curettage	C	-	-	NEOD, 5 yrs.
7	f	7	T6	T6	Minerva brace	C	-	-	NEOD, 3 yrs.
8	f	24	skull	skull	Curettage	C	-	-	NEOD, 4yrs.
9	f	7	L.ilium	L.ilium	Curettage	C	-	-	NEOD, 5 yrs.
10	f	6	L.humerus	L.humerus	Curettage (BG)	C	-	-	NEOD, 2 yrs.
11	m	2	C4	C4	Minerva brace	C	-	-	NEOD, 5 yrs.
12	m	3	skull	skull	Curettage	C	-	-	NEOD, 8 yrs.
13	m	4	L.pubis	L.pubis	Curettage	C	-	-	NEOD, 10 yrs.
14	m	41	L. 8th rib	L. 8th rib	Partial resection	C	-	-	NEOD, 3 yrs.
15	f	4	R.humerus (pathologic fracture)	R.humerus	Long arm cast	C	-	-	NEOD, 3 yrs.
16	m	21	L.humerus R.femur	-	RT 1000 rad (L.humerus, R.femur)	N	mandible R.3rd rib L.8th rib L.pelvis L.humerus B.femur B.tibia	10 yrs. RT 1200 rad (R.femur, R.tibia)	Impending fracture of L.humerus, 11 yrs.
17	f	1	L.mandible	L.mandible	Curettage	C	-	-	NEOD, 2 yrs.
18	f	9	skull	skull	Curettage	C	-	-	NEOD, 5 yrs.
19	m	4	skull	skull	Curettage	C	-	-	NEOD, 3 yrs.

C : Complete response N : Partial response NEOD : No evidence of disease R. : right L. : left B. : both

중 사망한 2례 제외)이었다.

3. 임상소견

초기 주소(chief complaint)로 제1군의 경우 동통 또는 종창을 동반한 동통이 가장 많았고(13례), 파행 2례, 병적 골절 1례 및 종괴 2례였으며, 제2군의 경우 종창, 피부발진, 복부팽만, 발열, 안구돌출증, 부비동염 증세, 보행장애 등이 있었다(Table1). 제2군에서 발현된 골격외 병변은 중추신경계, 내분비계, 호흡기계, 이비인후과, 소화기계, 피부과 등의 문제로 분류하였는데, 중추신경계 병변으로는 총12명중 5명(42%)에서 안구돌출증 및 1명에서 발작

(seizure) 이 있었고, 내분비계 병변으로는 5명(42%)에서 다뇨증 및 3명(25%)에서 단신(short stature)을 보였다. 또한 호흡기계 병변이 2명(20%), 중이염이나 부비동염 등 이비인후과 병변이 6명(50%), 간비종대(hepatosplenomegaly)등 소화기계 병변이 5명(42%), 피부 종물이나 발진 등 피부병변이 6명(50%), 조혈계 병변이 3명(25%)에서 각각 나타났다(Table2).

4. 방사선 소견

조직구증식증은 단순 방사선 촬영에서 골용해(osteolytic) 소견을 보였다. 늑골을 포함한 편평골

Table 2. Details of the patients who had histiocytosis X disseminated in extraskelation (group II)

No	Sex	Age (yrs.)	Initial Presentations		Biopsysite	Treatment	Response (or Progress)	Recurrence	Additional therapy	Sequele	Current status
			Bone lesions	Extra-bone lesions							
1	f	2	Swelling on L.zygoma	Skull	Skull (Brain)	Chemo & RT	C	-	-	-	NED, 7 yrs.
2	m	3	Fever & abdominal distension Short statur	Skull	DI, BM, Ear, Seizure, Hepatosplenomegaly, Skin	Chemo	C	-	-	DI, Seizure	NED, 9 yrs.
3	m	4/12	Scalp mass	Skull	Scalp mass, Ear	Chemo	C	L.Eye, 10mos.	Chemo	-	P, 5yrs.
4	f	4/12	Petechiae & abdominal distension	Skull, R.Scapula, R.Mandible, L.Rib	Lung, Ear	Chemo & RT (Brain, Mandible)	P	R.Eye, 7yrs.	Chemo+RT (Eye; Lenz shearing)	-	P, 9yrs.
5	f	1	Swelling on hard palate & umbilical discharge	Skull Short statur	Palate, Skin, Lung, Skin	Chemo	N	(Skull, Ear)	(continued Chemo)	-	N, 7yrs
6	m	1	Exophthalmos (* Hemophilia B)	R.Femur, Pelvis, Spine, Rib cage, B.Upper extremities	DI, Both Eyes, Ear Skin, Hepatomegaly, Short statur	Chemo	N	(Brain)	(Removal of mass)	-	Died, 4yrs.
7	f	3	Maxillary sinusitis	Skull, Maxilla	R.Eye, Rhinorrhea	Chemo	N	(Skull)	(continued Chemo)	-	N, 4yrs.
8	m	1	Petechiae, Purpura, & walking disability	Skull, C5, R.Femur, L.Tibia	Skin, Hepatomegaly	Cemo & RT (R.femur)	C	Pelvis, Clavicle	Chemo	-	NED, 7yrs.
9	m	4	Painful swelling on jaw	Mandible	DI	Chemo	P	-	-	DI	P, 3yrs.
10	m	9/12	Swelling on jaw	Mandible	Lung, Hepatomegaly, Hematopoietic system	Chemo	N	(Blood dyscrasia)	-	-	Died, 8mos
11	f	1	Skin rash	Skull, Humerus, T12, Tibia, R.Rib (pathologic Fx)	DI	Chemo	P	-	-	DI	P, 3yrs.
12	m	1	Swelling on R.elbow	R.Ulna	R.ulna	Curettage	P	Skull, R.Eye, Hematopoietic system, L1, R.Ear, 2mos.	Chemo	-	P, 2yrs.

C; complete remission
 Chemo; chemotherapy
 P; partial response
 RT; radiation therapy
 N; no response
 DI; diabetes insipidus
 NED; no evidence of disease
 BM; bone marrow
 R; right
 L; left
 B; both

에서는 비교적 뚜렷한 경계를 지닌 골용해성 병변을 보이며 골막반응은 볼 수 없었다. 두개골은 때로 여러개의 다발성 병변을 보이기도 하며, 골반골은 골 파괴 과정에서 큰 골주들이 일부 남아서 소방형성 (loculation)을 보이기도 하였다. 장골(long bone)에서는 골간단(metaphysis)을 침범한 예가 8례, 골간단과 골간(diaphysis)을 함께 침범한 예가 10례 있었고, 골단(epiphysis)을 침범한 예는 없었으며 병변이 피질골을 파괴하고 뚜렷한 골막반응을 보인 예도 있었다. 척추에서는 다양한 정도의 추체 높이의 소실을 보이거나 완전한 편평추(vertebra plana)¹⁰⁾를 보였다.

골병변의 발생부위는 제1군에서 두개골 4례; 상완골, 척추, 하악골, 쇄골, 장골(ilium)이 각 2례; 대퇴골, 견갑골, 늑골, 치골 및 경골이 각 1례 순이었다. 제2군에서는 두개골 7례; 척추, 늑골, 상완골, 척골이 각 3례; 하악골, 요골, 경골이 각 2례; 상악골, 견갑골 및 골반골이 1례 순이었다.

5. 진단

임상소견, 방사선 소견, 및 임상병리검사 소견상 조직구 증식증의 진단에 특이적인 소견이 없어 확진을 위해서는 조직생검이 필수적이다^{14,20)}. 총 30례 중 2례(제2군 2례)를 제외하고 28례에서 조직생검을 실시하였다. 조직생검의 부위는 골조직 외에도 피부 5례, 골수 1례, 연골 1례 등이 있었다. 육안적 소견은 황갈색에서 회색내지는 붉은 빛의 연부 조직 종괴였으며, 광학 현미경상 H-E염색(hematoxylin-eosin stain)에서 조직구의 증식 및 다양한 비율의 호산구, 임파구, 중성구 등의 침윤과 세포내 지방축적을 보였다. 10례에서는 면역조직화학염색을 시행하여 S-100 antiprotein antibody, CD1a, 및 CD68 양성을 확인하였다.

6. 치료 (Table 1, 2)

제1군 18명 모두= 조직생검을 시행하였다. 총 18명 중 13명은 조직생검과 동시에 소파술 또는 병변부위의 절제(늑골의 일부 절제) 등 외과적 치료를 하였고, 4명의 환자는 조직생검으로 확진한 후 특별한 치료없이 추시관찰하였으며, 1명에서는 소파술후 방사선 조사를 시행하였다. 소파술을 받았던 환자 중 골파괴 병변의 크기가 해면골의 전 직경과 피질골

일부까지 침범했던 2명에게는 자가골 이식술을 시행하므로써, 빠른 골치유를 유도하고 병적 골절을 예방하고자 하였다. 추후관찰만 시행했던 4례 중 2례는 척추병변이었으며, 1례는 하악골과 경골 두 곳에 다발성 병변이 있던 예였고, 1례는 상완골에 발생한 병적 골절의 예였다. 척추병변의 경우 조직생검후 치유소견이 보일때까지 안정성을 부여하기 위해 보조기 고정을 시행하였고, 다발성 병변의 경우 하악골에서만 조직생검한 후 경골에 대해서는 관찰하였으며, 상완골에 발생한 병적 골절에 대해서는 석고 고정만으로 치료하였다. 소파술 및 방사선 조사가 시행되었던 1례는 성장이 끝난 21세 성인이었다.

제2군에서는 총 12명중 11명에서 초기부터 화학요법을 시행하였고, 이중 3명은 국소치료(local control)로 방사선 조사를 실시하였다. 초기에 골격외(extra-skeletal) 병변없이 척골에 단일 병변만을 보였던 1례(case12;table2)는 소파술만을 시행하였으나, 추시중 수술후 2개월에 여러 다른 골격뿐 아니라 안과, 이비인후과, 및 조혈계 병변이 발현되어 화학요법을 시행하였다. 화학치료의 약제로 prednisolone 0.5-2.0 mg/kg/day, vinblastine(velban) 0.2-0.4 mg/kg/week이 주로 사용되었고, methotrexate, 6-mercaptopurine 등이 경우에 따라 추가되었다. 3례에서 화학치료와 함께 방사선 조사가 추가되었던 것은 골조직 파괴 양상이 심한 부위에 대한 국소치료를 위해서였다. 다뇨증의 치료제로는 DDAVP(desmopressin)를 투여하였다. 초기 치료에 대해 반응이 불충분한 예, 재발을 보인 예, 또는 병변이 진행되는 예에선 화학치료를 계속하거나 재개하였으며, 경우에 따라 국소치료를 위해 방사선 조사나 수술요법을 추가하였다.

결 과

1. 치료결과에 대한 평가

치료결과에 대한 평가는 Children's Cancer Study Group 에 의거하여 완전반응, 부분반응, 및 무반응으로 분류하였다^{22,26)}. 또한, 임상적으로 동통이나 운동제한, 부종, 종괴 등의 증세가 전혀 없으면서 방사선학적으로 골용해 병변이 완전히 골조직으로 재형성되거나 경화골로 충전된 경우, 병변 주변에 경화골로 뚜렷한 경계가 지워진 경우, 또는 척추

병변의 경우 추체의 높이가 회복되었거나 뚜렷한 경화상을 보일때를 비활성 병변(inactive lesion)으로 생각하여 완전반응의 범주에 포함하였다^{14, 20, 32, 34}.

2. 치료성적

추시기간 중 제2군 12명중 2명의 환자가 사망하였고, 제1군에서는 사망한 예가 없었다. 사망한 2명을 제외한 28명 중 최근 추사에서 완전 반응을 보인 환자는 모두 21명이며, 부분반응을 보인 환자는 5명이며, 무반응은 2명이었다.

제1군의 치료성적은 총 18명 모두 완전반응이었다. 소파술이나 병변의 절제술을 시행받았던 13례 모두 완전반응을 보였고, 단순관찰을 시행하였던 4례의 경우 모두 완전반응을 보였으며, 소파술과 방사선 조사를 함께 병용했던 1례도 완전반응을 보였다. 다른 골격에 재발을 보인 예는 완전반응 18례중 1례(case4; Table1)로서 초기에 발현했던 쇄골의 병변에 대해 소파술을 시행하여 완전반응을 얻었으나, 수술후 8개월에 두개골, 견갑골, 제5경추, 및 상완골 등 다른 골격에 다발성의 새로운 병변이 발생하여 경추 보조기 외 특별한 치료없이 완전반응의 결과를 얻었다.

제2군의 치료성적은 초기 치료 결과 총 12명중 완전반응 4명, 부분반응 4명, 무반응 4명이었다. 화학요법을 시행하였던 8명중 완전반응 3명, 부분반응 1명, 무반응 4명이었고, 화학치료와 방사선 조사를 병용했던 3명중 완전반응 1명, 부분반응 2명이었으며, 소파술을 시행했던 1례는 부분반응을 보였다. 재발 또는 진행을 보인 예는 완전반응 4례중 1례, 부분반응 4례중 3례였으며, 무반응 4례는 병이 계속 진행하였고 이중 2례는 사망하였다.

3. 예후인자

1) 제1군과 제2군의 비교; 골격외 장기 침범 여부에 따른 치료성적의 차이

제1군과 제2군을 나눈 기준은 병변의 발현범위가 골격에 국한되어있는지 또는 골격외까지 파급되어있는지 여부에 따른 것이었다. 제1군과 제2군간에 치료성적의 완전반응 여부에 유의한 차이가 있는지 알아보기 위해 환자의 연령 인자와 함께 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 한 결과 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다(p-value; 0.006

9, odd ratio; 9.3755). 따라서, 병변의 발현범위에 따라 치료성적에 유의한 차이가 있어 골격외 병변이 없이 골격만을 침범한 경우에는 완전반응할 확률이 약 9배 정도(odd ratio; 9.3755) 더 높을 것으로 예측할 수 있었다. 제1군에서 다발성 골병변의 경우 단일골병변에 비해 재발과 병의 진행 등으로 인해 예후가 불량한 경향을 보였으나 증례 수가 적어 통계학적 의의를 부여하기는 힘들 것으로 사료되었다.

2) 나이

환자의 연령에 따른 치료성적을 t-검정(t-test)을 실시한 결과 유의한 차이가 있으나, 제1군과 제2군의 평균나이가 각각 9.8세와 1.5세로 두 군 사이에 연령 차이가 심하여 병변의 발현범위에 따른 변수와 함께 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 시행한 결과 유의한 차이는 없었다(p-value; 0.5875).

3) 치료법

제1군에서는 1례(case16; Table1)를 제외하고는 치료방법에 관계없이 치료성적이 좋았다. 제2군에서 주된 치료는 화학요법으로서 방사선 조사의 추가에 상관없이 치료성적에 유의한 차이가 없었다.

고 찰

1893년 Dr. Hand가 처음 'polyuria and tuberculosis' 라는 제목의 증례를 보고한 이래, 조식구 증식증에 관한 많은 문헌의 주제는 처음 50년간은 이 질환의 임상 및 병리소견에 대한 연구였으며 다음 50년은 다양한 치료법의 시도에 대한 연구들이었다²⁰. 오랫동안의 연구에도 불구하고 조식구 증식증에 관해서 아직도 병명, 발생원인, 치료 등에 대해 많은 논란이 있다^{7, 10, 15, 25, 33, 37}.

역사적으로 1800년대 말에서 1920년대 초에 이르면서 Smith(1865), Hand(1893), Kay(1905), Schuler(1915), Christian(1920) 등의 학자들이 두개골 결손(skull defect), 안구 돌출증(exophthalmos), 당뇨병(diabetes insipidus) 세가지 징후를 특징으로 하는 환자에 대해 산발적으로 증례보고하며 핸드-슐러-크리스찬 병으로 불리기 시작했다²⁸. 또한, Letter(1924)과 Siwe(1933)는 급성진행을 보이는 nonleukemic reticuloendotheliosis 환

자에 대해 증례보고하며 병리학적으로 지방축적이 없는 것이 핸드-슬러-크리스찬 병과 차별된다고 기술하여, 레터러-시웨 병으로 불리게 되었다²⁰. 그 후, Lichtenstein(1940)과 Otani(1941)는 골(bone)에 발생하는 호산구 육아종에 대해 보고하였고, Faber(1941)는 호산구 육아종이 핸드-슬러-크리스찬 병이나 레터러-시웨 병과 병리학적으로 유사하다고 기술하였다²⁰. Lichtenstein은 1953년 그의 고전적 논문에서 이들 세가지 질환이 공통적으로 조직구(histocyte) 증식을 보인다는 병리소견에 기초하여 한가지로 통합하는 명칭인 'Histiocytosis X'를 처음 주장하였고, 레터러-시웨 병, 핸드-슬러-크리스찬 병, 및 호산구 육아종을 각각 급성/아급성 파종형, 만성 파종형, 국소형으로 설명하였다^{30,31}. 이 새로운 통합명칭은 처음부터 조직학적 통합에서 의도된 용어로서 'X'라는 이름이 내포하고 있듯이 병의 원인, 병인론(pathogenesis), 자연력, 및 예후등의 쟁점은 어느 것 하나 해결하지 못 했으나 임상 및 학계에서 널리 수용되었다. 이후의 많은 문헌은 서로 다른 독특한 임상 양상, 자연력 치료반응, 및 예후를 보이는 질환들로 이루어진 이 원인불명인 'X'라는 이름의 질병을 이해하기 위해 많은 노력을 기울여 왔다^{23,33,37,42}. '동일한 병리소견(isomorphia)'이 반드시 '동일한 병인(isogenia)'을 의미하지는 않는다²⁰. 그런데, 이 질환들이 'histiocytosis X'라는 한 가지 이름으로 통합됨으로서 병에 대한 접근이나 치료법 또한 한가지로 통일된다는 인상을 불러일으킬 위험의 소지를 내포하게 되었으며, 이러한 개념의 혼란은 그동안 조직구 증식증의 치료에 있어서 많은 논란의 원인을 제공하였다^{23,37}. 최근 이들 질환에 대한 전자현미경 소견에서 조직구 세포의 세포질내에 'X-body'라는 특수한 봉입체(inclusion body)를 발견할 수 있었으며 이는 랑게르한스 세포에서 보이는 Birbeck granule과 동일한 것으로 밝혀졌다¹⁹. 또한, 면역조직화학(immunohistochemistry) 염색에서 랑게르한스 세포와 동일하게 S-100 protein과 OKT6 antigen에 대해 양성반응을 보였다¹⁹. 이러한 연구 결과에 의해, 조직구 증식증은 단핵대식세포계(monocyte-macrophage lineage) 기원인 랑게르한스 세포의 이상증식증으로 알려지게 되었고, 랑게르한스 세포 조직구 증식증(Langerhans cell histiocytosis)이라는 명칭이 점차 수용되고 있

다^{19,20}.

또한, 일관된 치료법이 정립되지 못한 근본적인 원인은 본 질환의 병태생리학적 기전이 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았기 때문이다. 현재까지 알려진 발생기전은 조직구 세포가 골수전구세포로부터 분화해가는 과정에서, 밝혀지지 않은 어떤 원인에 의해 변형을 일으키게 되어, 증식이 조절성을 잃고 억제되지 않아 일어나는 것으로 설명되고 있다¹⁹. 원인으로서는 종양, 바이러스 감염, 뇌하수체 기능부전, 면역반응 이상, 외상 등의 여러가지 학설이 논란의 여지가 많다^{1,13,17,23,36}. 하지만, 많은 문헌이 치료법으로서 화학치료나 방사선 치료에 대해 기술하였고 또한 조직구 증식증 환자에 대해 의례적으로 소아종양학에 협의진료를 의뢰하는 점 등은 이 질환의 병인(etiology)으로 악성종양에 대해 고려하고 있음을 시사한다고 추론해볼 수 있다. 이렇듯 원인이 밝혀지지 않았기 때문에 치료지침을 결정하는 데에 어려움이 있다.

한편, 치료를 어렵게 하는 또 한가지 이유는 신뢰할 만한 예후기준이 정립되지 못했기 때문이다^{9,25,27,35}. Lahey²⁰는 발병당시의 연령, 다발성 장기 침범정도(involverment of multiple organ system), 병의 진행 속도(rapidity of progression of the disease), 특히 간, 폐, 조혈기관의 기능부전을 예후요소로 주장하였고, Newton 등은 조직소견을 제 I형 악성과 제 II형 양성으로 나누어 예후요소로 기술한 바 있다. Lavin과 Osbond²⁷는 치료에 대한 반응의 강도와 속도가 좋은 예후의 결정적인 요소라고 강조하였고, Nezelof 등³⁰은 나이 및 조직소견보다는 병변의 범위가 예후 결정의 중요한 요소라고 하였다. 본 연구에서 통계학적으로 유의하였던 예후인자는 병의 발현범위로서 병변이 골격에 국한되어 있는지 골격외 조직에 파급되어 있는지의 여부였다. 환자의 연령은 나이가 어릴 수록 골격외 파급을 시사하는 요소가 되었으나 치료성적에 직접 영향을 미치지 못하는 혼란변수로 분석되었다.

조직구 증식증의 치료과정중 또 다른 어려운 점은 치료에 대한 반응정도를 평가하는 것이다²⁷. 문헌마다 차이는 있지만 치료결과에 대한 평가는 최근 Children's Cancer Study Group의 기준^{22,26}이 가장 신뢰성이 있는 기준으로 인용되고 있는데, 완전반응은 모든 병변이 전부 치유되어 임상적으로나

방사선학적으로도 골병변의 증거가 없는 경우이며, 부분반응은 완전히 치유된 소견은 보이지 않으나 모든 측정 가능한 병변이 최소 50% 이상 축소되고 더 이상의 새로운 병변의 발현이 없는 경우이며, 무반응은 병의 호전이 없거나 재발한 경우 또는 새로운 병변이 나타난 경우이다. 그러나, 이 기준의 문제점은 첫째, 측정 가능한 병변 크기의 감소에 중점을 두고 있기 때문에 크기의 개념으로 표시할 수 없는 병변에 대해서는 평가하기 어려운 점이 있고, 둘째, 방사선학적으로 병변이 완전히 소실되어 정상골로 재충전되지는 않았지만 뚜렷한 경화골로 경계가 지워진 경우 및 편평추에서 추체높이가 회복되지 않은 경우 등 비활성 병변으로 여길 수 있는 내용을 포함하고 있지 못하여 McCollough²²⁾, Greis와 Hankin²⁰⁾, 및 Cheyne¹⁴⁾의 평가 기준을 보충하여야만 했다.

본 질환의 치료에 대해서는 다양한 각도에서 많은 시도가 있었다. 호산구 육아종과 같이 골격내에 국한된 병변인 경우 일반적으로 조직생검을 통해 병리학적으로 확진을 하면서 동시에 병변의 소파술을 함께 시행하며, 수술적으로 도달하기 어려운 곳에 위치하거나 다발성 병변인 경우에는 국소적 스테로이드 주사, 저용량의 방사선 조사, 또는 석고붕대고정(cast)이나 보조기를 이용한 고정 등이 치료법으로 시행될 수 있다^{41,42)}. 한편, 핸드-슬러-크리스찬 병이나 레터러-시웨 병과 같이 골격의 장기를 침범하는 전신적 병변이 주된 경우에는 이러한 전신적 양상에 대응할 수 있는 화학치료(chemotherapy)가 시행되어야 하며, 국소치료로서 골격병변에 대한 소파술 또는 방사선 치료가 병행될 수 있다^{42,43,44)}. 그 외에도 흉선 추출물(thymic extract), 흉선 호르몬(thymic hormone), 알파 인터페론(α -interferon) 등 생물학적 반응조절인자(modifiers of biologic response)를 이용한 면역치료가 시도되고 있다^{13,21,36,38)}. 본 연구에서 시행된 치료의 지침 역시 병의 발현 범위에 따라 크게 두가지로 나누어 볼 수 있다. 병변이 골격에 제한되어 발생한 경우에는 일차적으로 국소 치료를 시행하였고 골격의 조직까지 파급된 경우에는 전신적 치료를 시행하였다. 골격에 제한된 예에서는 조직생검을 통한 확진과 함께 소파술을 시행하고, 병변의 위치가 척추 등과 같이 수술적 접근이 비교적 용이하지 않은 곳이거나 다발적으로 발생한 경우에는 특별한

치료없이 관찰을 하거나 저용량의 방사선 조사를 시행하였다. 골격의 조직에 파급된 예에서는 화학치료를 통한 전신적 치료를 시행하고, 필요에 따라 방사선 조사나 소파술 등의 국소치료를 추가하였다. 그러나, 환자들의 연령이 대개 어린 관계로 성장이 진행중이므로 화학치료나 방사선 조사 처럼 분열 중인 세포에 손상을 일으킬 수 있고 전신적 부담과 합병증이 큰 치료법은 주의할 기울여야 한다¹⁴⁾. 본 연구에서 면역요법을 시행한 예는 없었으나, 조직구 증식증의 병인론에서 면역학적 연구가 진행됨에 따라 앞으로 시도해볼 수 있을 것으로 생각된다.

조직구 증식증은 최종적으로 아주 다양한 결과를 나타내므로, 경과를 예측하기 힘들고 또한 치료지침을 세우기도 어렵다. 본 연구에서도 초기에 척골의 단일병변으로 소파술을 받았으나 이후 전신의 주요 장기에 파급되었던 예가 1례 있었다(case12; Table2). 따라서, 조직구증식증은 명명, 병인, 자연력, 치료지침 및 예후 등 쟁점이 많지만, 적절한 치료지침을 모색하기 위해서는 적어도 이 질환의 병인이 명확히 규명되기까지, 'histiocytosis X'라는 통합개념을 과감히 버리고 오히려 각 질환이 나타내는 특징에 초점을 맞추어 조직구 증식증을 이해해야 한다. 그리고, 조직구 증식증이 의심되면 가능한 조직생검을 통해 확진을 해야 하고, 증상이 없더라도 다른 골격의 조직에 파급되어 있을 수 있음을 염두에 두어 특히 환자의 나이가 어린 경우에는 반드시 전신골주사(whole body bone scan)검사³⁹⁾나 호발부위에 대한 단순방사선 촬영 등의 골격검사(skeletal survey) 및 전신에 대한 신체검진 등의 평가를 함께 시행하고 정기적으로 추시하여야 한다.

결론

1984년부터 1993년까지 조직구 증식증으로 진단된 30명 환자를 평균 4.8년간 추시하여 병의 발현 범위에 따라 병변이 골격에 국한된 18명과 골격 및 골격외 조직에 파급되었던 12명 두 군으로 나누어 본 질환의 임상경과와 치료 결과를 분석하여 치료지침과 예후인자를 알아 보았다. 질환의 범위가 골격에 국한되었는지 골격외로 파급되었는지 여부가 가장 유의한 예후인자였으며, 발생연령도 다발성 장기 침범을 예측할 수 있는 간접적 예후인자였다. 나이

가 어릴 수록 골격의 다발성 장기의 침범을 시사하며, 골격에 국한된 경우보다 골격외로 파급된 경우에 결과가 더 불량하였다. 질환의 확진을 위해서는 조직생검이 필요하며, 치료로는 골격에 국한된 경우 소파술을 시행하였고, 수술적 접근이 용이하지 않거나 다발성인 골격 병변의 경우 관찰이나 저용량 방사선 조사를 시행하였으며, 골격외로 파급되었던 경우 전신적 화학치료를 시행하고 필요에 따라 방사선 조사나 소파술의 국소 치료를 추가하였다. 초기에 단발성 골격 병변으로 발현되더라도, 특히 나이가 어릴 경우, 반드시 전신적 평가와 주기적 추시가 필수적이다.

REFERENCES

- 1) 김남현, 오덕순, 김병수 : Histiocytosis에 관한 임상연구. *대한정형외과학회지*, 17:337-345, 1982.
- 2) 김성배, 정승기, 김형주, 현재오, 박언섭, 박홍식 : 50대에 발생한 다발성 호산구 골 육아종. 1례 보고. *대한정형외과학회지*, 26:1006-1009, 1991.
- 3) 박병문, 한수봉, 서외교 : 호산구 골 육아종. *대한정형외과학회지*, 21:503-509, 1986.
- 4) 석세일, 이재원 : 상완골 근위부 골단에 발생한 호산구 골 육아종. 1례 보고. *대한정형외과학회지*, 21:365-368, 1986.
- 5) 이종명, 곽호균, 김기용 : 다발성 호산구 골 육아종. 1례 보고. *대한정형외과학회지*, 18: 560-564, 1983.
- 6) 이한구, 이상훈, 이춘기, 김희중, 이관희, 이영인, 진중수 : 골종양의 역학적 연구. 최근 20년간 체험한 651례에 대하여. *대한정형외과학회지*, 25:1-23, 1990.
- 7) **Berry DH and Becton DL** : Natural history of histiocytosis X. *Hematol/oncol Clin North America*, 1:23-34, 1987.
- 8) **Bollini G, Jouve JL, Gentet JC, Jacquemier M and Bouyala JM** : Bone lesions in histiocytosis X. *J Ped Orthop*, 11:469-477, 1991.
- 9) **Broadbent V** : Favorable prognostic features in histiocytosis X. Bone involvement and absence of skin disease. *Arch Dis Child*, 61:1219-1221, 1986.
- 10) **Broadbent V and Pritchard J** : Histiocytosis H. Current controversies. *Arch Dis Child*, 60: 605-607, 1985.
- 11) **Capamma R, Springfield DS, Ruggieri P, Biagini R, Picci P, Bacci G, Guinti A, Lorenzi EG and Campanacci M** : Direct cortisone injection in eosinophilic granuloma of bone. A preliminary report on 11 patients. *J Ped Orthop*, 5:339-342, 1985.
- 12) **Cassady JR** : Current role of radiation therapy in the management of histiocytosis X. *Hematol/oncol Clin North America*, 1:123-129, 1987.
- 13) **Ceci A, Terlizzi M, Toma MG, Calculli G, Caputo R, Castello M, Indolfi P and Rosati D** : Hetero-geneity of immunological patterns in Langerhan's histiocytosis and response to crude calf Thymic extract in 11 patients. *Med and Ped Oncol*, 16:111-115, 1988.
- 14) **Cheyne C** : Histiocytosis X. *J Bone Joint Surg*, 53-B: 366-382, 1971.
- 15) **Chu A and Ladisch S** : **Report and Recommendations** of the workshop on the childhood histiocytosis. Concepts and controversies. *Med and Ped Oncol*. 14:116-117, 1986.
- 16) **Cohen M, Zornoza J, Cangir A, Murray JA and Wallace S** : Direct injection of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of solitary eosinophilic granuloma of bone. A report of 9 cases. *Radiology*, 136:289-293, 1980.
- 17) **Companacci M, Bertoni F, Bacchini P, Enneking WF and Notini S** : Bone and soft tissue tumors. 1st ed. New York, *Springer-Verlag Wien Co*: 769-791, 1993.
- 18) **Compre EL** : Vertebral plana due to eosinophilic granuloma. *J Bone Joint Surg*, 36-A:969-980, 1954.
- 19) **Cotran RS, Kumar V and Robbins SL** : Robbins Pathologic basis of disease. 5th ed. Philadelphia, *WB Saunders Co*: 745-747, 1989
- 20) **Greis PE and Hankin** : Eosinophilic granuloma. The management of solotary lesions of bone. *Clin Orthop*, 257:204-211, 1990
- 21) **Jakobson AM, Kreuger A, Hagberg H and Sundstrom C** : Treatment of Langerhans cell histiocytosis with alpha-interferon. *Lancet*, 2;1520-1521, 1987.
- 22) **Komp DM, Herson J, Starling KA, Vietti TJ and Hvizdala E** : A staging system for histiocytosis X. AQ southwest oncology group study. *Cancer* : 47: 798-800, 1981.
- 23) **Komp DM** : Historical perspectives of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol/Oncol Clin North America*, 1: 9-21, 1987.
- 24) **Kondi ES and Deckers PJ** : Diffuse Eosinophilic granuloma of bone. A dramatic response to velvan therapy. *Cancer*, 30: 1169-1173, 1972.
- 25) **Lahey ME** : Histiocytosis X. An analysis of prognostic factors. *J Pediat*, 87: 179-183, 1975.
- 26) **Lahey ME** : Histiocytosis X. Comparison of three

- treatment regimens. *J Pediat*, 87: 184-189, 1975.
- 27) **Lavin PT and Osband ME** : Evaluating the role of therapy in histiocytosis X. Clinical studies, staging, and scoring. *Hematol/oncol Clin North America*, 1:35-47, 1987.
 - 28) **Leikin SL** : Immunology of histiocytosis X. *Hematol/oncol Clin North America*, 1:49-61, 1987.
 - 29) **Levin H** : The use of cortisone in the treatment of reticuloendotheliosis. *J Pediat*, 67:531-538,1955
 - 30) **Lichtenstein L** : Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease,"and "Shuller -Christian disease" as related manifestations of a single nosologic entity. *Arch Pathol*, 56: 84-102, 1953.
 - 31) **Lichtenstein L** : Histiocytosis X (eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease,and Shuller -Christian disease). Further observations of pathological and clinical importance. *J Bone Joint Surg*, 46-A: 76-90, 1964.
 - 32) **McCullough CJ** : Eosinophilic granuloma of bone. *Acta Orthp Scand*, 51:389-398,1980.
 - 33) **McLelland J and Pritchard J** : Histiocytosis X. Current controversies. *Hematol/oncol Clin North America*, 1:147-162, 1987.
 - 34) **Nesbit ME, Kieffer S and Angio GJ** : Reconstitution of the vertebral height in histiocytosis X. A long-term follow-up. *J Bone Joint Surg*, 51-A:1360-1368, 1969.
 - 35) **Nezelof C,Frileux-Herbert F and Cronier-Sachot J** : Disseminated histiocytosis X. Aanalysis of prognostic factors based on a retrospective study of 50 cases. *Cancer*, 44: 1824-1838,1979.
 - 36) **Osband ME, Lipton JM, Lavin P, Levey R, Vawter G, Greenberger JS and McGaffrey RP** : Histiocytosis X. Demonstration of abnormal immunity, T-cell histamine H2-receptor deficiency,and succesful treatment with thymic extract. *N Eng J Med*, 304:146-153, 1981.
 - 37) **Osband ME and Pochedly C** : Histiocytosis X. Overview. *Hematol/oncol Clin North America*, 1:1-7, 1987.
 - 38) **Osband ME** : Histiocytosis X. Immunotherapy. *Hematol/oncol Clin North America*, 1:131-145, 1987.
 - 39) **Parker BR,Pinckney L and Etcubanas E** : Relative Efficacy of Radiographic and Radionuclide bone surveys in the detection of the skeletal lesions of histiocytosis X. *Radiology*, 134:377-380. 1980.
 - 40) **Raney RB and Angio GJ** : Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X). Experiece at the children's hospital of Philadelphia,1970-1984. *Med and ped Oncol*, 17:20-28,1989.
 - 41) **Sbarbaro JL** : Eosinophilic granuloma of bone. *JAMA*, 18:114-118,1981.
 - 42) **Schajowicz F, Slullitel J and Aires B** : Eosinophilic granuloma of bone and its relationship to Hand-Schuller-Christian and Letterer-Siwe syndromes. *J Bone Joint Surg*, 55-B: 545-565, 1973.
 - 43) **Sessa S, Sommelet D, and Lascombes P** : Treatment of Lagerhans-cell histiocytosis in children. *J bone Joint Surg*, 76-A:1513-1525,1994.
 - 44) **Starling KA** : Chemotherapy of Histiocytosis X. *Hematol/oncol Clin North America*, 1:119-122, 1987.
 - 45) **West WO** : Velvan as treatment for diffuse eosinophilic granuloma of bone. *J Bone Joint Surg*,55-A:1755-1759,1973.