

Langerhans세포 조직구증식증의 예후인자 분석

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 연세암센터*

조 현 상 · 유 철 주 · 김 병 수*

=Abstract=

Analysis of Prognostic Factors in Langerhans Cell Histiocytosis

Hyun Sang Cho, M.D., Chuhl Joo Lyu, M.D. and Byung Soo Kim, M.D.*

Department of Pediatrics, Yonsei Cancer Center*,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Langerhans cell histiocytosis represents a spectrum of clinical disorders resulting from the infiltration of abnormal histiocytes into various tissues including the bone, skin, bone marrow, liver, and lung. We retrospectively analyzed the influence of prognostic factors on the survival rate.

Method: The records of 43 patients presenting to this hospital from Jan 1986 to Dec 1995 with Langerhans cell histiocytosis confirmed by biopsy examination have been reviewed. The patients were subdivided into three prognostic groups based on the age at the time of diagnosis, presence or absence of organ dysfunction and the number of involved organs, and the data was analyzed retrospectively.

Results: 1) The survival rate of patients less than 2 years of age was 59%, and 96% for those more than 2 years of age. 2) The survival rate of patients with evidence of organ dysfunction was 54%, and 94% in cases showing no evidence of organ dysfunction. 3) The survival rate of patients with 4 or more organs involved was 40%, and 94% with 3 or less organs involved.

Conclusion: Age, numbers of organ involved, and the presence of dysfunction of lung, liver, and bone marrow were important as poor prognostic factors.

Key Words: Langerhans cell histiocytosis, Prognostic factors

서 론
Langerhans세포 조직구증식증은 주로 뼈 및 연부조직에 비정상적인 조직구의 침윤 및 증식을 일으

킴으로서 다양한 임상증상을 나타내는 질환이다¹⁾.

1893년 Hand²⁾가 3세 남아에서 안구돌출, 다뇨, 두개골의 연화 병소등을 보고한 이래 1953년 Lichtenstein³⁾이 Letterer-Siwe병, 호산구성 육아종 그리고 Hand-Schiller-Christian증후군의 세 질환을 포

괄하여 Histiocytosis X로 명명되어 왔으나 최근에는 병태생리학적인 의미에서 Langerhans세포 조직구증식증이라는 명칭이 사용되고 있는 경향이다. 특징적인 병리학적 소견으로 조직화학염색상 S-100 단백, CD1(T6)에 양성이고, 전자현미경적 소견상 Birbeck 과립을 관찰 할 수 있다. 치료로는 크게 수술요법, 방사선 요법 및 화학요법이 있는데 질병의 예후에 따라 적절하게 시행하게 된다. 이에 저자들은 과거 9년간 경험한 Langerhans세포 조직구증식증의 치료 성적을 예후 인자에 따라 조사함으로서 Langerhans세포 조직구증식증의 치료에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1986년 1월부터 1995년 12월까지 연세의대 세브란스병원에 입원하여 병리조직학적으로 Langerhans세포 조직구증식증으로 진단받은 15세 미만 환아 43례를 대상으로 하여 이들의 병력지를 후향적으로 조사하였으며 추적 기간은 8개월에서 10년 이었다.

2. 방법

1) 기관장애

기관장애는 Lahey⁴⁾의 분류에 따라 ① 간기능장애: 총단백 5.5 g/dl 이하, 알부민 2.5 g/dl 이하, 빌리루빈 1.5 mg/dl 이상, 부종 그리고 복수증 하나 이상, ② 조혈기관의 장애: 혈색소 10 g/dl 이하, 백혈구 수 4,000/mm³ 이하, 다핵구 절대수 1,600/mm³ 이하 그리고 혈소판 수 100,000/mm³ 이하 중 하나 이상, ③ 폐기능장애: 빈호흡, 호흡곤란, 기침, 청색증, 늑막삼출 그리고 기흉증 하나 이상으로 분류하였다.

2) 치료

뼈에만 침범된 2세 이상의 환자 16명중에서 15례는 수술적 절제만으로 치료하였고, 1례는 병소내

에 steroid를 투여하였다. 뼈에 국한된 2세 이하의 환자 6명과 뼈와 동반하여 다른 기관의 침범이 있거나 뼈 이외의 기관에 침범되었던 21명의 환자는 화학요법으로 치료하였으며 이중 1례에서 요추에 압박골절이 있어 방사선 치료를 병행하였고, 또 다른 1례에서는 화학요법에도 불구하고 병이 진행되어 방사선 치료를 병행하였다. 화학요법은 1차 약으로 vinblastine, prednisone을 투여하였고, 위의 약물에 반응이 없을 때는 etoposide, cyclophosphamide, vincristine, high dose methylprednisolone 또는 cyclosporine 등을 투여하였다.

3) 통계

생존율 분석은 Kaplan-Meier법을 이용하였으며, 통계적 의의는 일반화된 Wilcoxon 검정을 이용하였다.

결과

1. 나이에 따른 생존율

43명의 환자중에서 2세 이하는 17명이었고, 2세 이상은 26명이었다. 2세 이하의 환자중에서 5명이 사망하고, 2명은 유지요법중 외래 추적이 중단되어 10년 생존율은 59% 였다. 2세 이상의 환자중에서는 1명이 사망하여 10년 생존율은 96% 였다. 이 환자는 혈우병이 있었던 환자로 뇌출혈로 사망하였

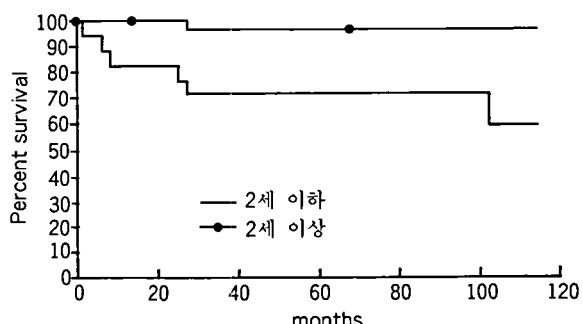


Fig. 1. Survival in 43 patients with langerhans cell histiocytosis based on age.

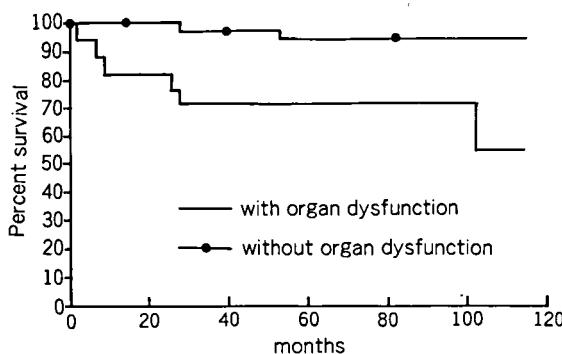


Fig. 2. Survival in 43 patients with langerhans cell histiocytosis based on evidence of organ dysfunction.

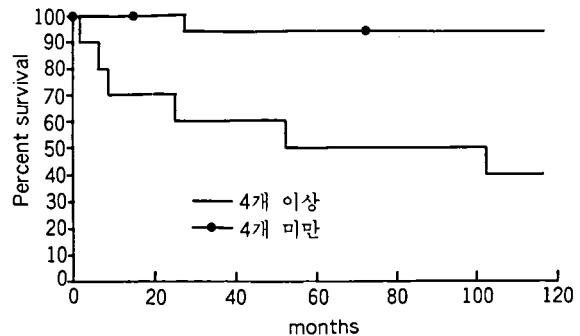


Fig. 3. Survival in 43 patients with langerhans cell histiocytosis based on numbers of organ involved.

다(Fig. 1). 두 그룹간에는 통계적 차이가 있었다($p=0.02$).

2. 기관장애에 따른 생존율

43명의 환자중에서 1개 이상의 기관장애가 있었던 환자는 13명이었고, 기관장애가 없었던 환자는 30명이었다. 기관장애가 있었던 환자 13명중에서 5명이 사망하고, 1명은 유지요법중 102개월째 외래 추적이 중단되어 10년 생존율은 54%였다. 기관장애가 없었던 환자중에서는 혈우병으로 1명이 사망하였고 1명은 유지요법중 52개월째 외래 추적이 중단되어 10년 생존율은 94%였다(Fig. 2). 두 그룹간에는 통계적 차이가 있었다($p=0.02$).

3. 침범된 기관 수에 따른 생존율

4개 이상의 기관을 침범한 환자는 10명이었고, 4개 미만의 기관 침범 있었던 환자는 33명이었다. 4개 이상의 기관을 침범한 환자는 10명중에서 4명이 사망하였고, 2명은 유지요법중 외래 추적이 중단되어 10년 생존율은 40%였다. 4개미만의 기관 침범이 있었던 환자중에서 2명이 사망하여 10년 생존율은 94%였다(Fig 3). 두 그룹간에는 통계적 차이가 있었다($p=0.02$).

고 찰

Langerhans세포 조직구증식증은 주로 뼈 및 연부조직에 비정상적인 조직구의 침윤 및 증식을 일으킴으로서 다양한 임상증상을 나타내는 질환으로 미만성인 경우 steroids, vinblastine, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate, 6-mercaptopurine 같은 약으로 단독 혹은 병합요법에의한 화학요법으로도 경과가 좋지 않는 경우가 많다. 이 질환의 발병 원인은 아직 밝혀져 있지 않지만 면역기능 특히 T림프구의 기능 이상 때문일 것이라고 추측하고 있다^{5,6)}. 즉 정상적으로 항원을 처리하는 Langerhans 세포가 면역학적 자극으로 인하여 비정상적으로 증식하게 되며 그 결과 자가세포독성 현상을 보이게 된다.

Langerhans세포 조직구증식증에 있어서 예후 인자의 결정은 발병 원인의 규명과 더불어 중요한 논란의 대상이다. 지금까지 알려진 예후의 결정 인자는 발병시 환자의 연령, 임상 증상의 심한 정도, 침범된 기관계의 부위, 침범된 기관의 정상 기능 유지 여부 및 조직 표본의 병리학적 소견등이 있다. 1975년 Lahey⁴⁾는 기관장애가 없는 환자는 조직학적 소견도 양성이고 이런 경우 치료에 대한 반응도 양호하다고 하였고, 기관장애가 있는 환자는 조직학

적 소견 역시 악성으로 이런 경우에는 치료에 대한 반응도 불량하여 보다 적극적인 치료가 필요하다고 하여 기관장애 유무가 예후에 가장 중요하다고 하였다. 또한 Komp 등⁷⁾은 발병 연령이 2세 이상인 경우 생존율은 84%였으나 2세 이하에서는 67%였고, 기관장애가 없는 경우 생존율은 82%였으나 기관장애가 있는 경우 생존율은 55%에 불과하다고 보고하여 연령 및 기관장애 유무가 예후에 있어서 중요하다고 하였다. 1986년 Broadbent⁸⁾는 뼈에만 침범된 경우 100% 생존했고, 기관장애 특히 조혈계, 간, 폐 침범시 예후가 매우 불량하다고 보고하였다. 그러나 Nezelof 등⁹⁾은 예후에 관계된 요소가 환자의 나이나 조직학적 소견이 아니라 기관장애가 가장 중요한 예후인자라고 하였으며 뼈, 피부, 뇌하수체의 병변은 생존율에 영향이 없고 간, 조혈기관, 폐의 병변이 예후에 있어서 가장 중요한 요소라고 하였다.

본 연구에서는 2세 이하의 환자중에서 5명이 사망하였는데 이들 모두 간이나 조혈계에 장애가 있었다. 사망 원인으로 2명은 심한 간부전 및 범혈구감소증으로 사망하였고, 2례는 치료중 폐혈증으로 사망하였으며, 1례는 폐를 침범하여 호흡 부전으로 사망하였다. 또한 2세 이상의 환자중에서 1명이 사망하였는데 이는 출생시부터 혈우병이 있던 환자로 Langrhans세포 조직구증식증과는 관계없이 뇌출혈로 사망하였다. 본 연구에서는 Nezelof의 결과와는 다르게 예후인자에 있어서 나이, 기관장애 유무, 기관침범 수의 세가지 요인이 전부 예후와 밀접한 관련이 있다는 것을 보여주고 있다. 그러나 환자의 직접적인 사망원인이 간부전, 심한 범혈구감소증으로 인한 합병증, 심한 호흡기 감염에 의하여 사망한다고 볼 때 기관장애의 정도가 예후인자에 있어서 가장 중요할 것이라고 추측된다. 따라서 기관장애가 동반된 환자는 보다 적극적이고 장기적인 치료가 필요할 것으로 생각되며, 특히 간에 침범하여 간경증에까지 진행된 환자에서 간이식을 시행함으로서 좋을 성적을 보고하고 있다^{10,11)}. Zandi 등¹⁰⁾은 간경

화증으로 진행한 5명의 Langerhans세포 조직구증식증 환자에 간 이식을 시행하여 3명의 환자에서 3개월, 37개월 그리고 88개월간 재발없이 생존하고 있다고 보고하였다. 따라서 간에 침범하여 화학요법으로 치료하였음에도 불구하고 병이 진행하여 간경화증까지 진행한 경우에는 간이식을 시도함으로서 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 또 Mahmoud 등¹²⁾은 Langerhans세포 조직구증식증이 면역학적 원인에 의한다는 근거하에, 기관장애가 있던 3명의 환자에 cyclosporine을 투여하여 효과가 있었다고 보고하고 있어 기존의 약물 요법에 반응이 없거나 심한 기관장애가 있는 환자에 있어서 cyclosporine의 효과에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

1986년 1월부터 1995년 12월까지 연세의대 세브란스병원에 입원하여 Langerhans세포 조직구증식증으로 진단받은 환자 43명을 대상으로 하여 예후인자에 따른 생존율을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 2세 이상 환자의 10년 생존율은 96%였고 2세 이하 환자의 10년 생존율은 59%였다.
- 2) 기관장애가 없는 환자의 10년 생존율은 94%였고 기관장애가 있는 환자의 10년 생존율은 54%였다.
- 3) 3개 이하의 기관침범이 있었던 환자의 10년 생존율은 94%였고 4개 이상의 기관침범이 있었던 환자의 10년 생존율은 40%였다.

참 고 문 헌

- 1) Writing Group of the Histiocyte Society: *Histiocytosis syndromes in children*. Lancet 1: 208-209, 1987
- 2) Hand A: *Defects of membranous bone, exophthalmos, and polyuria in child. Is it dysplasia?*

- tuitarism?* Am J Med Sci 162: 509-520, 1921
- 3) Lichtenstein L: *Histiocytosis X: Integration of eosinophilic granuloma of bone, and Schller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity.* Arch Pathol 56: 84-102, 1953
- 4) Lahey ME: *Histiocytosis X-an analysis of prognostic factors.* J Pediatrics 87: 184-188, 1975
- 5) Osband ME, Jeffrey ML, Philip L, et al: *Histiocytosis X-Demonstration of abnormal immunity, T-cell histamine H₂-receptor deficiency, and successful treatment with thymic extract.* N Engl J Med 304: 146-253, 1981
- 6) Broadbent V, Pritchard A: *Histiocytosis X-current controversies.* Arch Dis Child 60: 605-607, 1985
- 7) Komp DM, Jay H, Starling KA: *A staging system for histiocytosis X.* Cancer 47: 798-800, 1981
- 8) Broadbent V: *Favorable prognostic features in histiocytosis X: bone involvement and absence of skin disease.* Arch Dis Child 61: 1219-1221, 1986
- 9) Christian N, Fredwerique KA, Jacqueline CS: *Disseminated Histiocytosis X, analysis of prognostic factors based on retrospective study of 50 cases.* Cancer 44: 1824-1838, 1979
- 10) Parissa Z, Yves P, Dominique D, et al: *Pediatric liver transplantation for Langerhans cell histiocytosis.* Hepatology 21: 129-133, 1995
- 11) Sommerauer JF, Atkison P, Andrews W, et al: *Liver transplantation for Langerhans cell histiocytosis and immunomodulation of disease pre-and posttransplant.* Transplantation Proceedings 26: 178-179, 1994
- 12) Mahmoud HH, Wang WC, Murphy SB: *Cyclosporine therapy for advanced langerhans cell histiocytosis.* Blood 77: 721-725, 1991
- 13) Lucaya J: *Histiocytosis X.* Am J Dis Child 121: 289-295, 1971