

## 노봉증을 동반한 흉골의 호산구성 육아종 치험 1례

박 희 철\* · 신 호 승\* · 홍 기 우\*

— Abstract —

### Eosinophilic Granuloma at the Sternum associated with Diabetes Insipidus — One case report —

Hee-chul, Park, M.D.\*, Ho-seung, Shin, M.D.\* and Ki-woo, Hong, M.D.\*

Eosinophilic granuloma is one of the histiocytosis X. It may occur in any bone and tissues, but the one originated from the sternum was rarely reported.

Recently, we experienced an eosinophilic granuloma at the manubrium sterni, associated with diabetes insipidus, which was surgically resected. Although intranasal spray of DDAVP has been used for the control of diabetes insipidus, the bony lesion was remitted.

With the brief review of the literatures, we report the case.

#### 서 론 증 례

호산구성 육아종은 망상세포조직, 특히 골조직에 고립성 혹은 다발성으로 발생하며 지금까지는 명확한 원인은 불명이나 조직구(Histiocyte)의 이상 증식에 의해 발현되며, 비교적 양성의 경과를 취하는 질환이다. 이 질환은 1940년 Lichtenstein과 Jaffe에 의해 보고된 이후<sup>5)</sup>, Hand-Schüller-Christian Syndrome, Letterer-Siwe disease와 함께 전형적인 조직구 이상질환으로 알려져 왔으나 1973년의 Cline<sup>1)</sup>에 의하면 조직구의 분화과정중, 미성숙 조직구와 성숙 조직구의 분화과정 장애에 기인하며 비교적 양성의 경과를 취하는 질환이다.

본 교실에서는 최근에 4년 6개월 된 여아에서 노봉증을 동반한 흉골의 호산구성 육아종 1례를 치험하였기, 이에 간략한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

환자는 4년 6개월 된 여아로서 체중 15 kg으로 정상적인 발육을 하였으며 입원 약 2개월전부터 흉골 상외부 및 흉골병 부위의 동통 및 조금씩 자라나는 압통성 종괴를 주소로 개인의원을 통해 입원하였다.

과거력상 입원 6개월전 다음, 다식 및 다뇨, 전신 쇠약으로 타 병원에서 노봉증의 진단을 받았으나 별다른 치료를 행하지 않고 경과 관찰중 약 5개월 전 폐염으로 1개월간 입원 치료를 받은 바 있다.

입원 2개월 전, 흉골 상외부의 동통 및 발적감이 있는 종괴를 발견하여 감상·설 누공의 화농이라는 의진하에 절개 배농을 시행하였으나 지속적인 누공으로 상처가 치유되지 않아 본 병원에 입원하게 되었다.

입원 당시 이학 소견은 흉골 상외에 1 cm 정도의 횡절개창이 있었으며 주변의 피부는 발적되어 있었고 절개창에는 황갈색의 육아조직이 자라고 있었다. 흉골병의 중심부에는 1×2 cm의 압통성 종괴가 있었고 이는 입원 1개월 정도전부터 발견되고 성장한 것으로 알려졌다. 기타 신체부위의 이상은 발견되지 않았다.

검사소견상 혈색소는 11.3 gm/dl, 혈색소치는 35%

\* 한림대학부속 강남성심병원 흉부의과학교실

\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kang-Nam Sacred Heart Hospital, Hallym College of Medicine.

1986년 6월 3일 접수

였으며 백혈구 수는  $8,300/\text{mm}^3$  이고 그 분획율은 분절형 60%, 임파구 30%, 단핵구 6%, 그리고 호산구 4%로 호산구 혈증은 없었다. 공복시 혈당치는  $76\text{mg/dl}$  이었고 Alkaline phosphatase는 47 unit, SGOT 22 unit, SGPT 17 unit 였고 BUN이  $12\text{mg/dl}$ , 크레아치닌이  $8\text{mg/dl}$  로 정상범위에 있었다. 면역글로부린의 분획도 정상분포였고 항연쇄상구균혈청 역치는 250 unit 이하, C-반응단백검사에서 음성의 결과를 나타냈다. 소변검사는 비중이 1.002에서 1.005 정도로 낮은 수치를 보이고 기타는 정상범주에 있었으나 1일 요량이 5 liter에서 10 liter 정도의 다뇨를 보였다. 그러나 신장기능은 정상이었으며 혈액의 삼투압은 300 mOsm였고 뇨의 삼투압은 200에서 250 mOsm로 낮아져 있었다.

흉부 X-선 검사상 흉골병에 위치한 주변이 명확한  $1 \times 2\text{cm}$  크기의 골연화병변을 보였으며 흉골 단층 촬영 및 골주사(bone scanning)에 명확한 소견을 보였다(그림 1, 2, 3, 4).

전신의 X-선 검사에서 다른 부위의 골격이상 없었다.

환자는 입원 후 고장생리식염수 주입검사, Pitressin 주사 등을 통해 뇨붕증의 진단을 받았고 흉골의 병

변에 대해서는 창상치치를 하여 깨끗한 상처로 된 입원 제 7일에 전신마취하에 수술에 임하였다. 수술 소견상

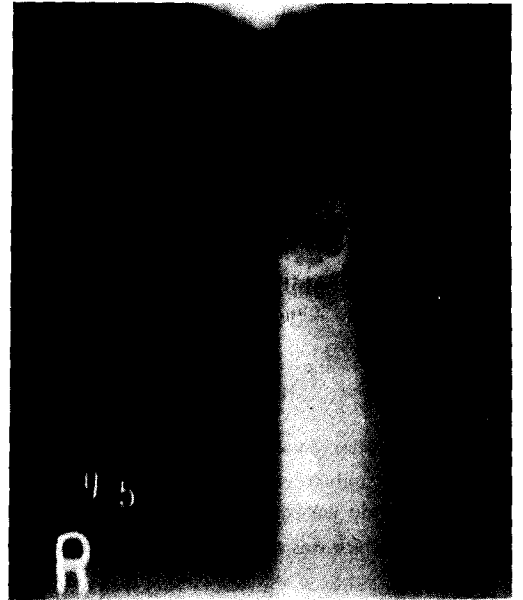


Fig. 2. Linear tomographic roentgenogram shows destruction of sternum and associated soft tissue mass shadow.

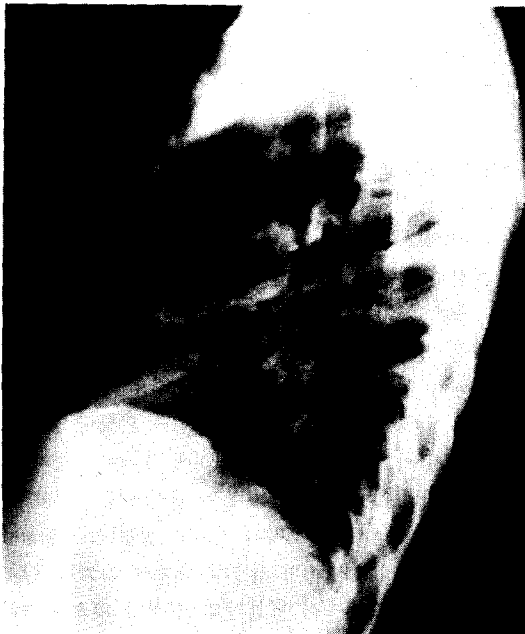


Fig. 1. Chest left lateral view. A solitary osteolytic lesion in manubrium sterni.



Fig. 3. Lateral linear tomographic roentgenogram shows same as figure 3.

흉골병의 중심부에 1.5×2 cm 크기의 결손을 보이고 결손부위에는 회색 및 황갈색의 육아조직으로 차여있었다. 흉골 상외부의 병변은 흉골 후면을 통해 연결되어 있으며 갑상선의 지하부의 연부조직까지 침윤된 육아조직을 볼 수 있었다. 흉골병의 뒷쪽 골막과 심낭은 육안적으로 침윤이 없었다. 수술은 흉골병의 부분 절제 및 소파술을 시행하여 병리조직학적으로 호산구성 육아종으로 확진되었다(그림 5, 6).

환자는 출후 DDAVP를 1일 1회 1 μg을 비강내 살포하여 뇨붕증에 대한 처치를 시작하여 1일 뇨량 500

~800 ml, 뇨비중은 1.015~1.020의 양호한 상태를 유지하고 있었으며 출후 2주에 퇴원 후 현재 통원, 관찰 중이다.

## 고 찰

조직구의 이상 증식으로 생기는 조직구 증식증(histiocytosis)은 원인불명의 질환으로, 전형적으로 세가지로 나누는데 호산구성 육아종, Hand-Schüller-Christian Syndrome, 그리고 Letterer-Siwe disease이다. 1924년 Letterer와 1933년 Siwe는 습진성, 출혈성 발적, 간·비장 증대, 임파선 증대, 발열, 그리고 빈혈을 보이고 진행하여 죽음에 이르는 예를 보고하였다<sup>8)</sup>. 그 전에 Hand는 1893년, 두개골의 다발성 결손, 안구 돌출 및 뇨붕증을 주로 하고 간 및 비장 증대와 익혈성 발적을 보이는 환자를 보고하였으며 Christian에 의해 이 때의 뇨붕증은 뇌하수체의 기능 이상으로 나타난다고 하였다. Lichtenstein과 Jaffe는 1944년, 고립성 골 결손 병변을 보고하고 이를 Eosinophilic Granuloma라 명명하였다<sup>5)</sup>.

이들 질환의 원인은 불명이나 감염, 지방대사 이상, 유전설 등이 있으나 명확치 않고 1973년 Cline에 의하면 골수의 단핵 세포의 발달 과정에서 단아구(monocyte) → 전단구(promonocyte) → 단구(monocyte) → 미성숙 대식세포 (immature macrophage) → 성숙 대식세포 (mature macrophage)로 분화되는 각 단계의 세포의 분화 정도에 따라 호산구성, 육아종, Hand-Schüller-Christian disease, Letterer-Siwe disease,



Fig. 4. Bone scan shows a cold area in the upper portion of sternum.

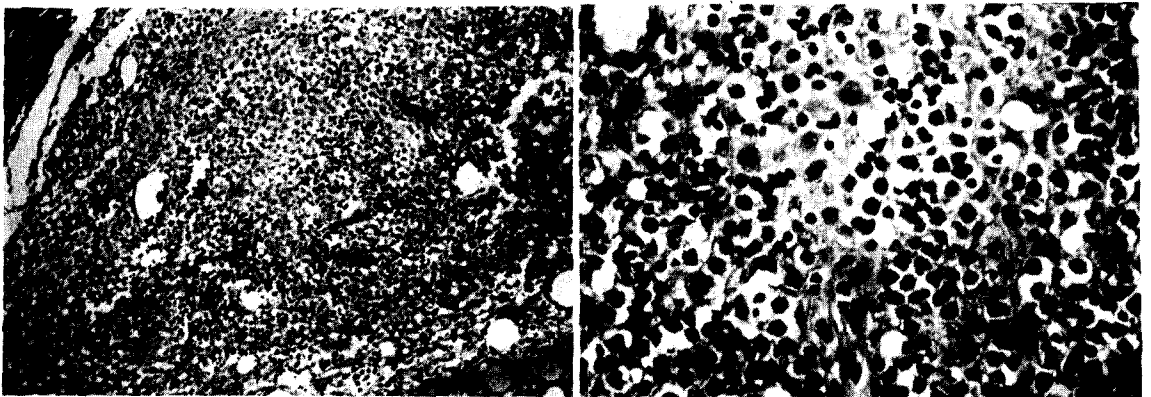


Fig. 5 and 6. Histopathologic features in eosinophilic granuloma.

Large pale nuclei are histiocytes which mixed with eosinophils, giant cells and necrosis. An eosinophilic infiltration is seen on left down side of figure 5. Some mitotic figures are present. (Hematoxylin-Eosin Stain)

그리고 Histiocytic Medullary Reticulosis로 분류를 할 수 있다고 하며 이들 모두를 조직구의 증식 이상으로 말하였다. 이 분류에 의하면 호산구성 육아종은 성숙 대식세포(혹은 조직구)의 이상 증식으로, Hand-Schüller-Christian disease는 미성숙 및 성숙 대식세포의 장애로 나타난다고 하며, Letterer-Siwe disease와 Histiocytic Medullary Reticulosis는 단구에서 성숙 대식세포에 이르는 발달 과정 중의 세포의 증식 이상이라고 하였다. 이는 조직학적 소견에서도 유사히 나타나는데, 호산구성 육아종에서는 조직구가 성숙하고 잘 분화되어 있는데 비하여 Letterer-Siwe disease나 Histiocytic Medullary Reticulosis에서는 핵소체가 더 뚜렷하고 핵의 모양도 더 크고 미숙하게 보이는 미분화성인 조직구가 보인다. Hand-Schüller-Christian disease에서는 양자의 중간 정도의 분화를 보인다고 한다.

Fowles와 Bobechko<sup>2)</sup>, Schajowicz와 Slullitel<sup>15)</sup>은 두개골의 단독 병변이 2년 후 장골에 다발성 병변을 보이고 노봉증을 동반한 예를 보고하고 이를 Histiocytosis x의 만성 확산성형(chronic disseminated type)이라고 하였다.

저자들이 경험한 예는 X-선 검사 뇌 전산화 단층촬영, 전신 골주사(bone scanning) 등을 시행하였으나 흉골 부위의 병변만을 발견했을 뿐이나, 아마도 노봉증은 뇌조직의 일부에 발생하여 나타나는 것이 아닌가 추측하게 한다.

호산구성 육아종은 골격의 어느 곳이든 생길 수 있는데, 문헌상의 보고에 의하면 66%가 단독의 병소를 보였다. 골격에 발생하는 병변의 빈도 순은 두개골, 골반, 대퇴골, 상박골, 늑골, 척추 등이며 다른 보고에서도 별 차이가 없었다<sup>9,10,11,14)</sup>. 국내에서는 1984년 연세 암센터에서 34예의 histiocytosis 중 호산구성 육아종은 7예였는데 그중 4예는 척추, 1예는 대퇴골, 1예는 두개골에 발생한 예였고 1예에서는 골격의 침습이 없었다.

임상적으로 호산구성 육아종은 성별의 차이는 없었고 유아에서 성인에 이르기까지 다 나타날 수 있으나 Sbarbaro와 Francis에 의하면 평균 연령이 14세이고, 최소 8개월, 최고 53세였다. 그리고 34%에서는 4세 전에 발생하였고 20세 이하가 74%로 젊은 층에 주로 발생함을 알 수 있다<sup>14)</sup>. 1980년 McCullough에 의하면 43세의 환자에서 36명이 단독 병소를 보였는데 흉골에는 단독으로 발생한 예는 없고 다발성 병변 79 병

소에서 단 2예만이 보였다<sup>10)</sup>. 국내의 보고예에는 Hand-Schüller-Christian disease의 다발성 병소중 1예에서 흉골에 병소를 보였다<sup>19)</sup>.

저자의 예에서는 흉골에 단독 병소를 보이고 노봉증을 지니고 있다.

증상은 없을 경우도 있고 그 부위의 국소 동통을 주소로 하는 것이 가장 많으며 종창, 자발성 골절, 미열등이 나타나는 수가 있다. 피하에 가까운 부위의 병소는 종괴의 촉지가 가능하다. 압통도 대개의 경우 나타난다. 간·비장의 종대나 임파절 종대는 없다. 대부분의 환자에서 2개월 혹은 그 전에 증상을 보인다. 만약 병변이 척추에 있을 경우 척추체의 자발성 골절에 의한 신경의 압박증상이 나타날 수도 있다<sup>3)</sup>. 어린애에서 이와 같은 현상을 간과할 수도 있다. 혈액 검사상 호산구 혈증은 흔치 않고 약 16%에서만 나타난다<sup>14)</sup>.

Hand-Schüller-Christian disease에서는 골병변과 함께 경하거나 중등도의 장기 침범이 있을 수 있다. 피부 발진이나 비혈 등의 부수적인 증상을 수반할 수 있으며 3대 주요 증상인 두개골의 다발성 결손, 노봉증 그리고 안구돌출이 함께 나타나는 경우는 드물다<sup>5)</sup>.

병리조직학적 소견은 육아 소견상 황색 또는 갈색의 조직으로 구성되어 있다. 항상 골조직의 파괴를 볼 수 있으며 연부조직도 가끔 침범한다. 병변의 벽은 골막이나 반응성 신생골(reactive new bone)의 얇은 겹질로 이루어져 있다.

현미경 소견은 뼈의 육아종성 병변에서 증식된 조직구 세포들의 집합으로 이루어져 있으며 여기에는 땀땀한 난원형의 혹은 동일한 핵과 호산성 세포질로 이루어져 있고 아울러 많은 백혈구, 특히 호산구와 다핵 거대세포가 주로 모여 호산구의 미세농양을 형성한다. 비록 염색질 집합과 핵들이 뚜렷하지 않으나 핵분열 상을 보일 수 있어 임파암이나 망상세포 육종으로 혼동될 수도 있다.

전자현미경적 소견은 커다란, 거품형의 단핵구 내에 많은 공포를 함유하고 있다. 이들 중 일부는 mitochondria이며 잘 발달된 Golgi체도 있다. 일부 세포는 핵막에까지 깊게 침습되어 있으나 다른 세포들은 변형되거나 세포의 공간에 세포질의 조각들을 흘리고 있다. 또한 Langhans' 세포 과립들을 볼 수 있다고 한다. OKT 6 monoclonal antithymocyte antibody를 이용한 진단 방법도 있다<sup>4,6,12)</sup>.

방사선학적 검사에서 호산구성 육아종은 매우 다양하나 대개 골연화성 결손 음영을 보이게 된다<sup>12,16)</sup>. 감별

진단을 해야 할 질환은 두개골인 경우, diploic venous pool, depression of a pacchionian body, 지속적인 측두골의 개대, 수상 후 결손, 낭종, 혈관종 등이 있고 긴 뼈에서는 Ewing's 육종, 골육종, 골수염, 연골아종 등과 감별해야 한다. 늑골이나 흉골에서의 감별진단은 연골종, 연골점액종, 망상세포육종, 골수종, 전이성 암, 결핵성 늑골농양, 화농성 골수염, Actinomycosis 등과 감별을 요한다. 척추에 발생한 경우에는 염증성으로는 결핵균, 화농성균에 의한 골수염, 종양으로는 혈관종, 임파종, 골수종, 신경아세포종, 전이성 암 등이다.

치료는 소파술, 방사선조사, 절제 그리고 항대사제투여 등 다양하나 고립성 골병변이 있을 때에는 소파술로 충분하며 늑골이나 두개골에서는 부분절제도 가능하다. 방사선조사는 비교적 적은 양의 조사로 골격이나 치아에 위해를 주지 않게 종양당 200에서 600 rads를 조사하며 두개골에는 400 rads 이상은 않는다.

화학요법은 부신피질호르몬과 다양한 항대사제를 사용하는데 자연치유나 수술이나 방사선조사로 골격의 성장이 장애를 받을 수 있는 경우에 시행할 수 있다.

항생제의 사용은 호산구성 소농양 형성을 보이는, 염증성인 것을 고려해 사용하나 치료 효과는 없다고 한다.

예후는 고립성 병변에서 좋은 결과를 얻을 수 있으며 대개 6개월에서 2년 사이에 완전히 치유가 된다고 하나 병변이 타부위에 발생하는 예도 있다. 호산구성 육아종에서 타 장기에 침습된 예의 보고가 있으며<sup>2,15)</sup> 저자의 예에서도 뇌에 병변이 있어 노봉증이 생기지 않았나 추측케 한다<sup>7-9)</sup>.

노봉증은 약 반수에서 원인불명이나 나머지는 뇌하수체의 절제, 손상, 압 등 그리고 두개골 기저부골절, 혹은 대뇌 조직구증식증, 과립성 염증 혹은 뇌혈관부전 등이 다.

간단한 진단방법은 water deprivation test로 수분섭취를 6~8시간 중단한다. 혈장과 소변의 삼투압을 시작과 끝에 하여 변화를 측정하면 된다. 다른 방법은 고장생리식염수 주입법, nicotin 혹은 vasopressin을 사용하는 법 등이 있다<sup>13)</sup>.

치료는 vasopressin tannate in oil (Pitressin), aqueous pitressin, synthetic lycine-8-vasopressin (lypressin, Dyapid-Sandoz), Desmopressin (DDAVP, 1-desamino-8-D-Arginine-Vasopressin, Ferring), synthetic analog of Arginine Vasopressin, 자연 인간 항이노 호르몬 등이 있으며 혼

히 비강내 분산용 DDAVP를 사용한다. 환자는 또한 thiazide나 항당뇨제인 chlorpropamide에도 반응한다.

치유되는 골조직은 소파된 부위의 주변으로부터 성장되어 중심으로 향한다.

골조직의 파괴된 부위는 점차 감소되는데 이때의 골조직은 dense bone 구조이고 굵고 거친 trabeculation이거나 구조물이 없는 진한 골조직이 나타난다<sup>10)</sup>.

본인들이 경험한 예에서, 흉골에 침범하여 흉골병의 부분절제 및 소파술을 시행하여 만족한 상태에 있으나 노봉증에 대해서는 DDAVP를 사용하여 현재 관찰중에 있다.

## 결 론

한림대학부속 강남성심병원 흉부외과학교실에서 최근에 4년 6개월 된 여아에서 흉골에 발생한 호산구성 육아종 1예를 치험하여 이에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

1. Cline, M.J. and Golde, D.W.: A review and reevaluation of the histiocytic disorders. *Am. J. Med.* 55:49, 1973.
2. Fowles, J.V. and Bobecko, W.P.: Solitary eosinophilic granuloma in bone. *J. bone Jt Surg.* 52-B: 238, 1970.
3. Green, N.E., Robertson, W.W. and Kilroy, A.W.: Eosinophilic granuloma of the spine with associated neural deficit. - report of three cases- *J. Bone Jt surg* 62-A:1198, 1980.
4. Hashimoto, K., Takahashi, S., Fligel, A. and Savoy, B.: Eosinophilic granuloma. Presence of OKT6 - positive cells and good response to intralesional steroid. *Arch Dermatol* 121:770, 1985.
5. Jaffe, H.L. and Lichtenstein, L.: Eosinophilic granuloma affecting ones several or many bones, but apparently limited to the scleton and representing the mildest clinical expression of peculiar inflamating histiocytosis also underlying Letterer-Siwe and Schüller - Christial disease. *Arch Pathol* 37:79-118, 1944.
6. Katz, R.L., Silva, E.G., DeSantos, L.A. and Lukeman, J.M.: Diagnosis of eosinophilic granuloma of bone by cytology, histology, and electron microscopy of transcutaneous bone aspiration biopsy. *J Bone Jt Surg.* 62 A: 1284-1290, 1980.
7. Hahey, M.E.: Histiocytosis X. An analysis of prognostic factors. *J Pediatr* 87(2):184-189, 1975.

8. Lichtenstein, L and Jaffe, H.L.: *Eosinophilic granuloma of bone. with a report of a case. Am J Pathol* 16:596, 1940.
9. Lieberman, P.H., Jones, C.K., Dargeon, H.W.K. and Begg, C.F.: *A reappraisal of eosinophilic granuloma of bone. Hand – Schüller – Christian syndrome and Letterer – Siwe syndrome. Medicine (Baltimore)* 48:375, 1969.
10. McCullough, C.J.: *Eosinophilic granuloma of bone. Acta Orthop Scand* 51:389, 1980.
11. Oberman, H.A.: *Idiopathic Histiocytosis. A clinicopathological study of 40 cases and review of the literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease. Pediatrics* 28:307, 1961.
12. Parker, B.R., Pinckney, L and Etcubanas, E.: *Relative efficacy of radiographic and radionuclide bone surveys in the detection of the skeletal lesions of histiocytosis X. Pediatric Radiology* 13:377, 1980.
13. Robinso, A.G.: *DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. N Engl J Med* 294: 507, 1976.
14. Sbarbaro, J.L. and Francis, K.C.: *Eosinophilic granuloma of bone. J Am Med Ass* 178:114, 1961.
15. Schajowicz, F. and Slullitel, J.: *Eosinophilic granuloma of bone and its relationship to Hand – Schüller – Christian and Letterer – Siwe syndrome. J Bone Jt Surg, 55 B:545, 1973.*
16. Siddiqui, A.R., Tashjian, J.H., Lazarus, K., Wellman, H.N. and Bachner, R.L.: *Nuclear medicine studies in evaluation of skeletal lesions in children with histiocytosis. Nuclear Medicine* 140:787, 1981.
17. 소동진, 김일수 : *Eosinophilic granuloma 1예. 소아과* 14 (5) : 49, 1971.
18. 이상운, 신금석 : *Eosinophilic granuloma 1예. 소아과* 17 (4) : 38, 1974.
19. 정희정, 김병수, 박찬일 : *소아 Histiocytosis 의 임상적 고찰. 소아과* 27 : 253, 1984.