

Bowen양 구진증의 조직학적 소견과 랑게르한스 세포수의 변화에 관한 연구

연세대학교 의과대학 병리학교실

이 광 길 · 최 수 임

서 론

Bowen양 구진증은 1977년 Kopf와 Bart¹⁾에 의해 진단적 용어로 사용되었으며 성기 부위에 다발성 구진들이 발생하는 질환으로 젊은 남자에 흔하며 조직학적으로는 Bowen 병에서 보는 비침윤성 편평상피암의 소견을 보인다¹⁻¹³⁾. Bowen양 구진증과 Bowen 병의 주요 임상적 감별점은 Bowen 병에서는 환자의 나이가 많고 색소침착이 없는 고립성 병소로서 진행성 병변이며 자연 소실되는 경향이 없는 것이다¹⁴⁾. 이에 반해 Bowen양 구진증은 치료없이도 흔히 자연 치유되는 양성병변이므로^{5-7,9)} 이 두 질환의 조직학적 감별은 대단히 중요하고 흥미로운 것으로 생각된다. 이 두 질환의 조직학적 감별은 대단히 어렵거나 불가능하다고 알려져 왔으나^{2,8,13,15,16)} 최근 일부 연구자는 Bowen양 구진증의 조직학적 소견에 진단적으로 의미있는 점이 있다고 보고하고 있다¹⁷⁻²¹⁾. 따라서 본 연구에서는 첫째, 임상 및 조직학적으로 Bowen양 구진증으로 진단된 예들을 Bowen 병과 비교하여 그 조직학적 특성을 비교관찰하고 둘째, 몇몇 다른 암종에서 예후와 관련이 있다고 보고된 랑게르한스 세포의 수가²²⁻²⁵⁾ 두 질환간에 차이가 있는가를 알아보고자 한다.

재료 및 방법

1. 재 료

1980년부터 1989년 6월까지 9년 반 동안 연세대학교

의과대학 병리학교실에 의뢰된 14예의 Bowen양 구진증 환자의 피부 생검조직을 대상으로 하였으며 비교관찰을 위해 같은 기간 중에 있었던 Bowen 병의 피부생검 중 22예를 무작위로 선택하였다.

2. 방 법

1) 임상소견 검토 : 환자의 연령, 성별, 병력기간, 발생부위, 병소의 육안적 소견 및 크기, 다발성 유무를 조사하였다.

2) 조직학적 검색 : 피부생검조직을 10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매된 블록을 이용하였으며 5 um 두께의 절편으로 만들어 hematoxylin-eosin염색을 한 후 광학현미경으로 관찰하였다. 주요 관찰점으로는 병소의 표면용기, 이상각화증(parakeratosis), 과립층 내 비정형 핵, 비정형 각질세포 지역내에 정상 각질세포의 존재(skip area), 각질 진주형성, 다핵세포, 괴사성 핵붕괴를 보이는 세포(necrotic karyorrhectic cell) 및 방추형 세포의 유무와 핵 및 핵인의 비정형도, 그리고 10개의 400배 현미경 시야당 세포분열의 수를 조사하였다.

3) 랑게르한스 세포의 수 : 상기한 파라핀 블록을 5 um 두께로 절편하고 랑게르한스 세포를 관찰하고자 Histogen kit (BioGenex, 미국)을 이용하여 통상의 avidin-biotin-peroxidase방법으로 S-100 단백질에 대한 염색을 시행하였다. 대조군으로 정상피부조직 10예를 포함하였다. 랑게르한스 세포수는 고배율하에서 표피전역에 걸쳐 세었으며 S-100에 양성인 세포로서 수지상 세포돌기가 있고 핵이 함유된 세포만을 인정하였으며 기저세포층에 있는 S-100 양성세포는 제외하였고 세포밀도는 표피 mm 면적당 랑게르한스 세포의 수로 계산하였다.

* 본 논문의 요지는 1989년 10월 19일 대한병리학회 제 41차 추계학술대회에서 발표되었음.

** 본 논문의 연구비는 1989년도 연세의대 교수연구비로 이루어 졌음.

Table 1. Age and sex distribution of bowenoid papulosis and Bowen's disease

Age (yrs)	Bowenoid papulosis	Bowen's disease
	No. of cases (n=13)	No. of cases (n=21)
10 - 19	1	
20 - 29	7	
30 - 39	3	2
40 - 49	1	5
50 - 59	1	5
> 60		9

Male to female ratio = 2.3 : 1 in bowenoid papulosis and 1 : 1.3 in Bowen's disease

Table 2. Duration of bowenoid papulosis and Bowen's disease

Duration	Bowenoid papulosis	Bowen's disease
	No. of cases (n=9)	No. of cases (n=11)
< 3 M	3	1
4 M - 6 M	4	
7 M - 1 Y		
1 Y - 3 Y	2	1
> 3 Y		9

M : months, Y : year (s)

결 과

1. 임상적 소견

Bowen양 구진증환자의 연령은 19~53세에 걸쳐 있었으며 호발연령은 20대와 30대로서 임상기록의 검토가 가능한 13예 중 7예가 20대에, 3예가 30대에 있었고 평균 연령은 29.1세였다(Table 1). 이에 비해 Bowen 병은 대부분이 40세 이후에 속하였으며 60세 이상이 기록 검토가 가능했던 21예중 9예로 가장 많았고 평균연령은 60.5세였다. Bowen양 구진증의 남녀비는 2.3 : 1로 남자에 현저히 많았으나 Bowen 병은 1 : 1.3으로 여자에 약간 많았다. 병력기간은 Bowen양 구진증은 대부분이 6개월 이내로 짧았으나 Bowen 병에서는 거의 모든 예가 1년 이상이었으며 3년 이상의 긴 병력기간이 검토된 11예 중 9예로 가장 많았다(Table 2).

병소의 발생부위는 Bowen양 구진증은 거의 모두가 음경과 외음분이었으나 Bowen 병은 하지에 약 1/3이

Table 3. Location of lesion(s) of bowenoid papulosis and Bowen's disease

Location	Bowenoid papulosis	Bowen's disease
	No. of cases (n=13)	No. of cases (n=22)
Penis	7	1
Vulva	4	3
Scrotum	1	
Groin	1	1
Upper ext.		1
Lower ext.		8
Abdomen		1
Trunk		4
Face		3

Ext. : extremity

발생하였으며 그 외에 체간, 외음분 및 안면에 호발하였다(Table 3). 병소의 육안적 소견은 Bowen양 구진증은 다발성으로 구진 내지 여러 구진이 모여 형성된 판(plaque)으로 나타났으나(Fig. 1) Bowen 병의 병변은 고립성 반(patch)으로 나타난 예가 가장 많았고(Fig. 2) 그 외 소수가 판, 결절 및 구진이었다. Bowen 병에서도 다발성 병변을 보인 경우가 7에 있었으나 이들 중 구진을 보인 2에는 병소가 체간과 하지에 위치하였다(Table 4).

2. 조직학적 소견(Table 5)

Bowen양 구진증은 광학현미경으로 저배율에서 관찰시 특징적으로 약간 융기된 반구형 병소를 보였다. 표피는 다소 불규칙하나 건선양 증식을 보이며 각질층은 과각화증과 함께 경도의 이상각화증이 동반되어 있었다. 이상각화증은 국소적인 경우도 있었으나 많은 예에서 넓은 부위에 걸쳐 비정형 각질세포가 증식되어 있어 Bowen 병과 유사한 비침윤성 상피암의 소견을 보여 주었다(Fig. 3A). 비정형 각질세포들의 핵의 모양은 Bowen 병에 비해 덜 불규칙하고 단형성이었으며 표피 표면으로 갈수록 다소 성숙되는 경향이 있었다(Fig. 3A 및 3B, Fig. 4A 및 4B). 따라서 Bowen 병과 달리 Bowen양 구진증에서는 과립층 내에 비정형세포가 있는 경우는 거의 없었다. 표피 내에는 간혹 단핵 및 다핵 거대세포도 있었으며 비정형 세포지역 내에 정상적인 각질 세포지역이 존재하는 소견, 소위 'skip area'가 흔히 관



Fig. 1. Bowenoid papulosis. Multiple, discrete, erythematous and hyperpigmented papules are present on the mucosa of the vulva.



Fig. 2. Bowen's disease. A large, relatively well-defined, whitish patch is seen on the vulva.

Table 4. Clinical descriptions and numbers of lesions of bowenoid papulosis and Bowen's disease

Clinical description and numbers of lesions	Number of patients	
	B.P. (n=12)	B.D. (n=18)
Clinical description		
Papule	7	1
Plaque	3	4
Papule and plaque	1	1
Nodule	1	2
Patch		10
Number of lesions		
Single		11
Multiple	12	7*

* : One case showed multiple papules on the chest and the other had papules and plaques on the lower extremity.

B.P. : bowenoid papulosis

B.D. : Bowen's disease

찰되었다(Fig. 5A 및 5B).

단핵 및 다핵 거대세포는 Bowen 병에서도 볼 수 있었는데 Bowen양 구진증보다 많이 나타나는 경우가 가끔 있었으며 'skip area'도 관찰할 수 있었다(Fig. 4A 및 4B). 핵붕괴를 보이는 세포는 대부분의 예에서 드물게 보였다. Bowen양 구진증에서 세포분열은 대단히 흔히 관찰되어(Fig. 3B) 400배 시야당 5개 이상을 보인 경우가 약 80%였으나 Bowen 병에서는 관찰이 시행된 20예 중 2예를 제외하고는 전예가 400배 시야당 5개 이하의 세포분열을 보였다(Table 6). 또한 Bowen 병의 약 1/3에서는 굳집 각질화의 소견인 진주형성과 방추형 비정형 각질세포가 있었으나(Fig. 4B, Fig. 6A 및 6B) Bowen양 구진증에서는 전혀 관찰되지 않았다. 공포성 각질세포, 즉 koilocyte와 굵고 응집된 각질초자 과립(keratohyaline granule)등의 바이러스성 병변의 증거는 Bowen양 구진증의 2예에서 발견되었으며(Fig. 7A) Bowen 병에서는 관찰되지 않았다.

유두종 바이러스에 대한 면역조직화학적 염색 결과 Bowen양 구진증의 4예에서 소수의 세포만이 양성을 나타내었으며(Fig. 7B) Bowen 병에서는 모두 음성이었다. 진피내 염증세포 침윤은 Bowen양 구진증에서는 대부분 경도로서 산재하여 있었으나 소수에서는 태선양

Table 5. Histological differences between bowenoid papulosis and Bowen's disease

Histological findings	Bowenoid papulosis (n=14)	Bowen's disease (n=22)
Pattern of surface	Papulous	Flat
Parakeratosis	Mild	Mild to marked
Granular layer	Absent to thinned	Absent to thinned
Atypical nuclei in granular layer	Rare	Almost always
Rete ridge variation	Mild	Mild to marked†
Pattern of keratinocytes	Usually monomorphous††	Usually pleomorphic†††
Skip areas	Usually present	May be present
Keratin pearl formation	Absent	May be present*
Elongated cells	Absent	May be present**
Monster cells	Usually absent to rare	Sometimes frequent
Multinucleated cells	Rare	Variable
Cells with karyorrhectic nuclei	Often rare, but may be frequent	Rare to frequent, but may be absent
Nuclear atypia	Mild	Mild to marked
Numerous mitotic figures#	Frequent	Rare
Evidence of viral lesion	May be present##	Absent
Dermal inflammatory infiltrate	Usually sparse, but may be a little & lichenoid@	Usually dense and lichenoid@@
Plasma cells	Absent to rare	Often many
Dermal melanophages	Often present	Often present

† : marked in 9 cases. †† : focally pleomorphic in 2 cases.
 ††† : focally pleomorphic in 2 cases and monomorphous in one case.
 * : present in 7 cases. ** : present in 6 cases.
 # : over 50 per 10 high power fields. ## : present in 2 cases.
 @ : a little and lichenoid infiltrate in 4 cases. @@ : dense and lichenoid infiltrate in 19 cases.

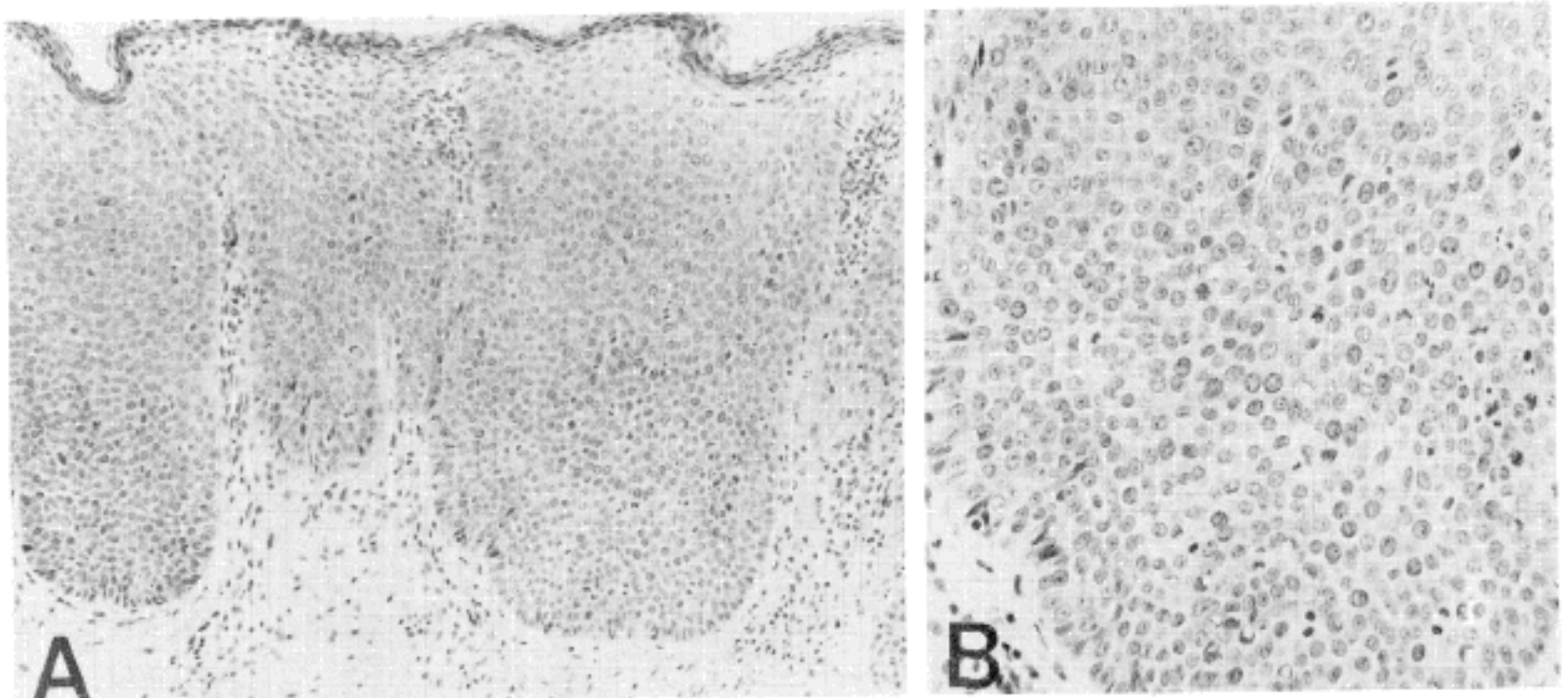


Fig. 3. Bowenoid papulosis. A) Broad acanthosis with full thickness atypia of keratinocytes in the epidermis. The atypical cells are relatively monotonous and reveal ordered maturation toward the surface of epidermis. The dermal inflammatory infiltrate is mild and sparse (H-E, $\times 100$). B) Cells with karyorrhectic nuclei and many mitotic figures are seen (H-E, $\times 200$).

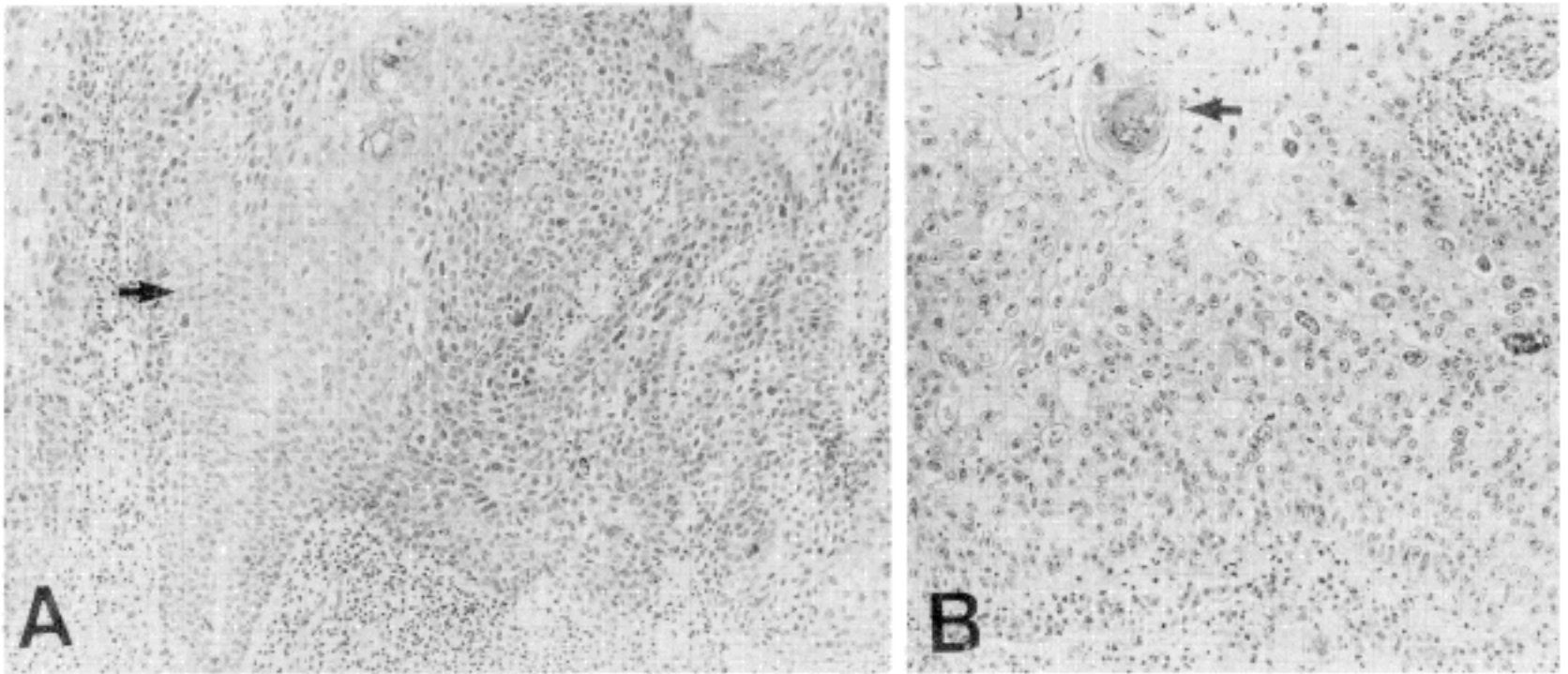


Fig. 4. Bowen's disease. A) Irregular acanthosis with full thickness keratinocytic atypia of the epidermis. The skip area (arrow) is well seen in contrast to the adjacent pleomorphic portion (H-E, $\times 100$). B) The tumor cells are more pleomorphic as compared with those of bowenoid papulosis in Fig. 3B. A horn pearl (arrow) is seen in the left upper field (H-E, $\times 200$).

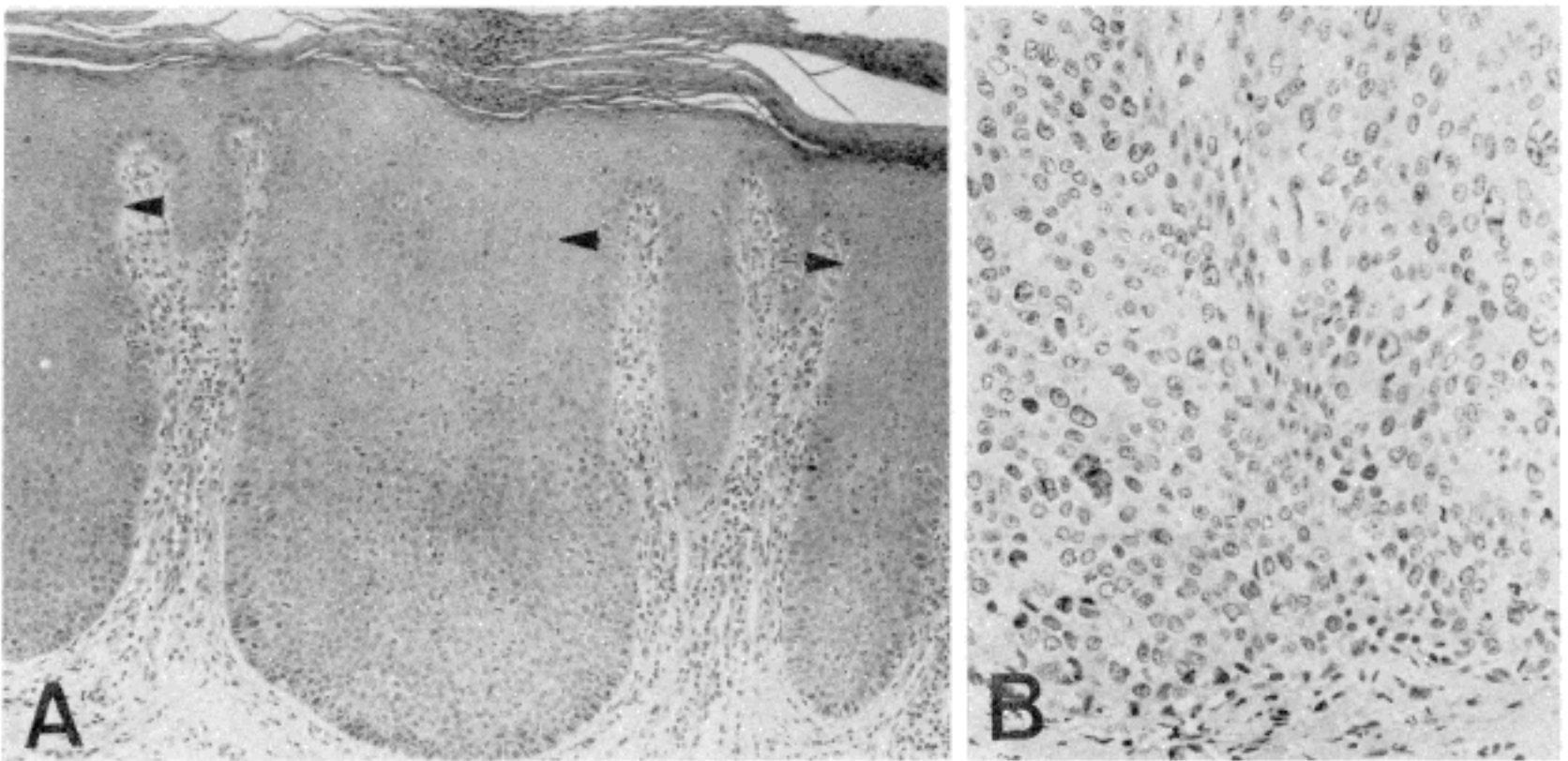


Fig. 5. Bowenoid papulosis. A) There are areas devoid of keratinocytic atypia (arrow heads) in the zone of bowenoid atypia (H-E, $\times 100$). B) A small number of multinucleated giant cells are present (H-E, $\times 200$).

(lichenoid)인 경우도 있었으며 흔히 멜라닌 탐식세포들과 혼재하여 있었다. 침윤세포는 주로 림프구였으며 형질구는 없거나 있어도 대부분 소수였다. Bowen 병에서는 대부분 밀집된 염증세포들이 태선양으로 침윤하고 있었으며 멜라닌 탐식세포 역시 흔히 관찰되었고 형질구가

흔히 관찰되었다.

3. 랑게르한스 세포의 수

표피 mm²면적 당 랑게르한스 세포의 수는 정상 피부에서 13~132개로 평균 89.2개였으나 Bowen양 구진증

Table 6. Number of mitotic figures in bowenoid papulosis and Bowen's disease

Number of mitosis*	Bowenoid papulosis (n=14)	Bowen's disease (n=20)
< 50	3	18
51 - 100	3	1
101 - 150	4	1
151 - 200	3	
> 200	1	

* : number of mitosis per ten x400 fields

은 5~46개로 평균 21.3개였고 Bowen 병은 3~61개로 평균 16.4개여서 정상에 비해 두 질환에서 현저히 감소되어 있었다($p < 0.005$) (Fig. 8). Bowen양 구진증보다는 Bowen 병에서 랑게르한스 세포가 다소 적었으나 의의는 없었다($p > 0.5$).

고찰

Bowen양 구진증에 대한 기술은 1970년 Lloyd가 처

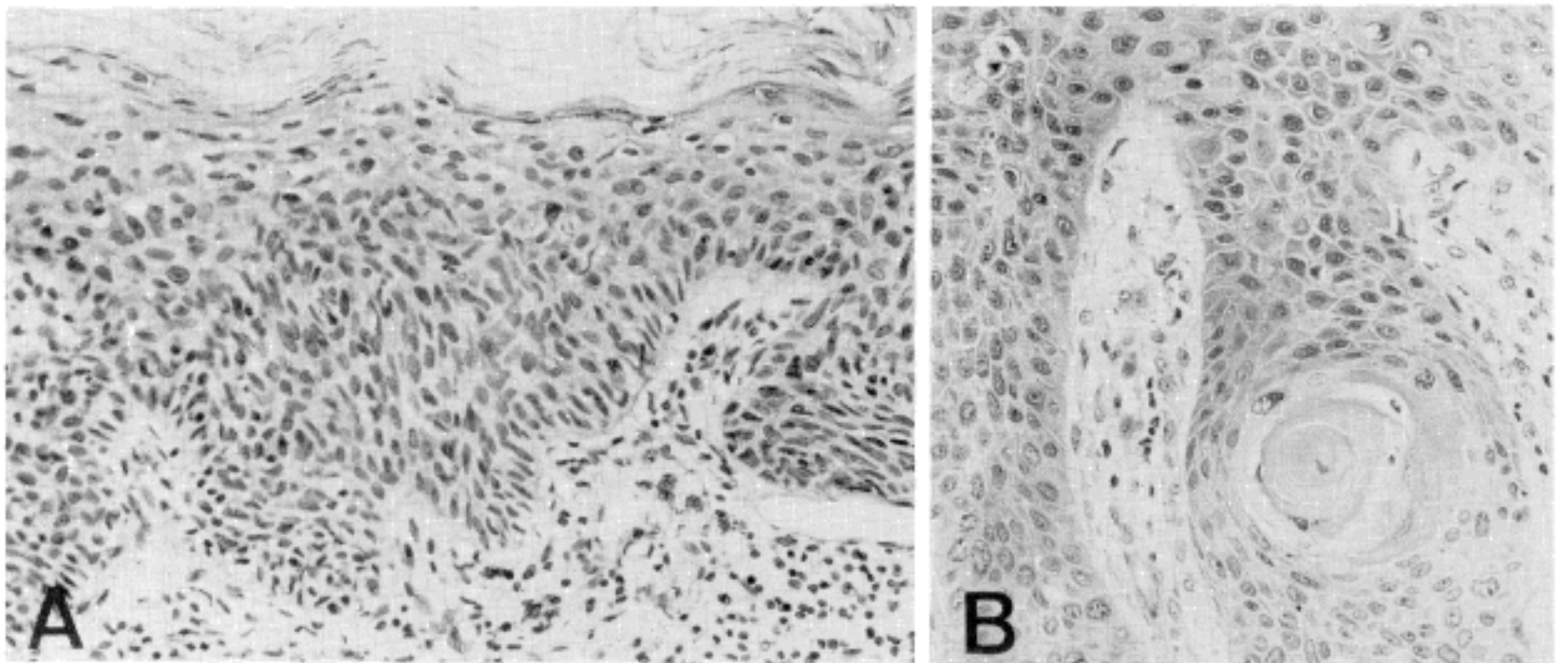


Fig. 6. Bowen's disease. A) Spindling of atypical keratinocytes is prominent (H-E, $\times 100$). B) Keratin pearl formation with marked pleomorphism of tumor cells (H-E, $\times 200$)

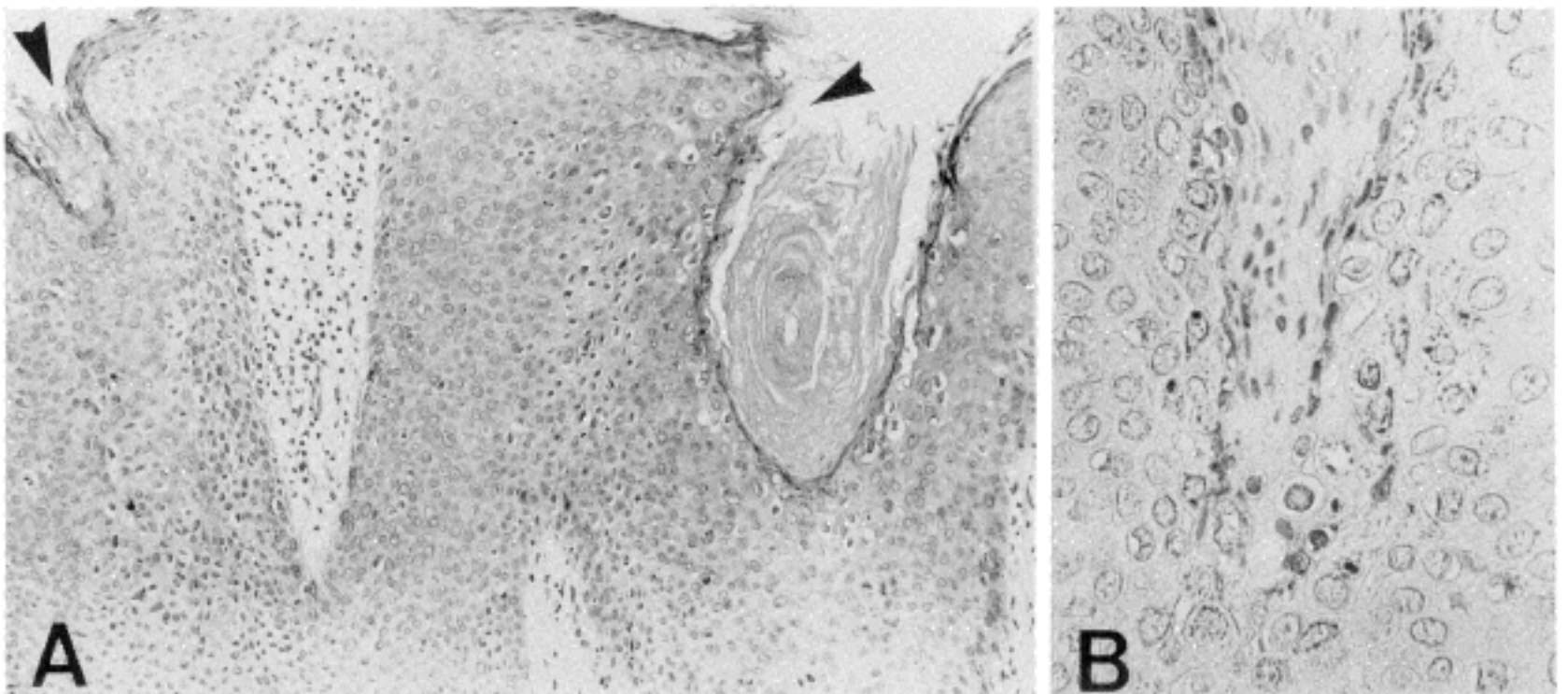


Fig. 7. A) Bowenoid papulosis with koilocytes in the granular layer of epidermis (arrow heads) (H-E, $\times 100$). B) One of the cells in the granular layer shows a positive reaction in the nucleus (arrow) to HPV antibody (ABC, $\times 200$).

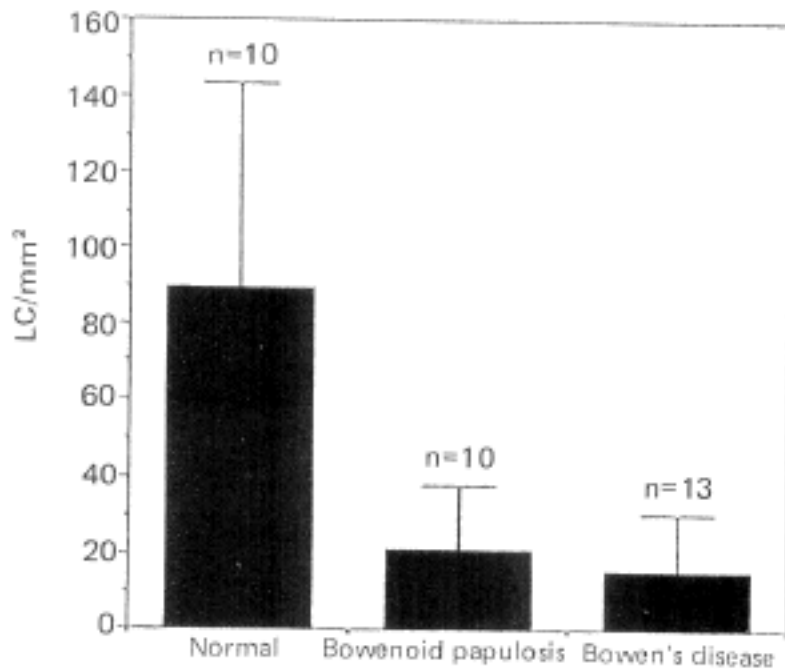


Fig. 8. Comparison of the number of Langerhans cells in normal controls, bowenoid papulosis, and Bowen's disease.

음으로 “다발성 착색성 Bowen병(multicentric pigmented Bowen's disease)”으로 보고하였으며²⁶⁾ 그 후 임상적 특징, 조직소견, 원인등에 관계지어 “reversible vulvar atypia”⁵⁾, “착색성 바이러스성 성기 구진증(pigmented viral papulosis of the genitals)”²⁷⁾, “성기의 비침윤성 암종(carcinoma in situ of the genitalia)”²⁾ 등의 여러 이름으로 불리어졌다.

Bowen양 구진증은 현미경소견상 Bowen 병의 비침윤성 상피암에 해당되나²⁻⁴⁾ 성기에 발생하는 표재성상피암과는 임상적으로 다른 점이 있어, 보다 젊은 연령층에 호발하며 다발성이고 병소의 크기가 작아 구진들로 나타나며 특별한 증상을 동반치 않는 것이 특징이다¹⁻¹³⁾. 간혹 재발하기도 하고²⁸⁾ 회귀하게는 침윤성 암종으로 진행된 예의 보고도 있으나^{29,30)} Bowen 병에서 처럼 침윤성 암종으로는 진행되지 않는다는 것이 일반적 견해이다^{14,19,20,28)}.

본 연구에서 Bowen양 구진증환자의 평균연령은 29세로서 과거의 다른 보고들과 마찬가지로 주로 젊은 연령층에 빈발함을 알 수 있었으나^{12,20,21,28,31)} 53세에 발생한 예도 있었다. 성별분포는 보고자에 따라 차이가 있어서 여자에 약간 더 빈발했다는 보고도 있으나^{20,31)} 대부분 본 연구에서처럼 남자에 2~4배 많다고 되어 있다^{12,20,28)}. 이에 비해 Bowen 병은 평균 연령이 60세로 고령에 호발하고 다소 여자에 많아 차이를 보였다. Bowen 양 구진증의 병변은 음경과 외음문의 피부에 가

장 흔히 발생하며 특징적으로 여러 개의 구진들로 나타나나 때로는 구진들이 합쳐 판을 형성하기도 한다^{7,10-21,28)}. 본 연구에서도 역시 대부분이 음경과 외음문에 있었다. 음낭과 서혜부에 발생한 예도 각각 1예 있었으나 항문성기부위에서 먼 부위에 생긴 예는 없었다. 최근의 보고에는 복부²⁰⁾, 턱³²⁾, 심지어 구강³³⁾에 발생한 경우도 기록되어 있다. 본 연구에서 Bowen양 구진증은 모두 다발성 병소였으며 육안소견상 구진으로 나타난 예가 가장 많았으나 판인 경우가 4예 있었고 결절인 경우가 1예 있었다. 결절로 기록된 예는 판을 결절로 잘못 간주했을 가능성도 있다고 생각된다. Bowen 병은 이와 달리 소수만이 성기에 생겼으며 하지, 체간, 안면에 발생한 예가 많았으며 고립성 병소도 많았고 병소의 육안소견도 주로 반으로 나타났다. 그러나 구진 혹은 판으로 나타난 6예 중 2예는 다발성 병소여서 육안소견 기록에만 의거하면 Bowen양 구진증과 혼동될 가능성이 있으나 이 2예는 모두 하지에 발생하여 호발부위에 차이가 있었다. Bowen 병의 병소는 전형적으로 경계가 명확하고 인설(scale)이 덮힌 홍반성 판이나 반으로 나타나며 병소의 크기도 대부분이 직경 1cm이상이므로 Bowen양 구진증보다 크다^{14,19,20)}. 본 연구에서는 직경 3cm이상인 경우가 1/2이었다. 따라서 이 두 질환의 감별에는 상기한 여러 소견들을 참조함이 필요하다. 병력기간도 두 질환간에 차이가 있어서 Bowen양 구진증은 6개월 이내가 많은 반면 Bowen 병은 대부분이 1년 이상으로 Bowen양 구진증에서 짧은 경향을 보였다. 이는 아마도 Bowen양 구진증의 발생부위가 성기이고 다발성이므로 환자로 하여금 지체없이 병원을 찾게 하는데 기인된다고 생각된다.

이와 같이 Bowen양 구진증의 임상적 소견은 Bowen 병과 상이하나 조직학적으로는 공히 표재성 상피암의 소견을 보이므로 임상소견이 제공되지 않거나 참조되지 않는 경우에는 병리학적 진단이 비침윤성 상피암 혹은 Bowen 병 등 이에 합당한 질환으로 내려질 가능성이 많다. 과거의 보고들은 대다수가 두 질환간에 의미있는 조직학적 소견의 차이가 없다고 하였으나^{2,8,13,15,16)} 근자에 와서 이 두 질환의 조직학적 감별을 시도한 연구가 소수 있다¹⁷⁻²¹⁾. 이들에 의하면 주요 조직학적 소견상 차이점은 Bowen양 구진증은 세포의 비정형도가 Bowen 병보다 낮으며 표피 각질세포의 성숙양상이 비교적 규칙적이고, Bowen양 구진증이 acrosyringium을 침범하나 ac-

rotrichum은 침범치 않는 경향이 있음에 비해²⁰⁾ Bowen 병은 이와 반대의 소견이며, Bowen양 구진증에서는 진피내에 형질세포가 비교적 소수이거나 결여되어 있는 것이라고 하였다²⁰⁾. Ackerman 등¹⁹⁾은 Bowen양 구진증의 가장 뚜렷한 소견은 수많은 세포분열과 핵붕괴를 보이는 괴사성 세포이며 Bowen 병에서는 현저한 핵의 이형성 변화, 다핵 세포 및 Paget양 세포라고 하였다. 또한 이들은 Bowen양 구진증은 침윤 콘딜로마에서 보이는 여러 소견을 지녀 병변이 반구형이고 공포성 세포, 과립층의 증가, 국소성 이상각화증등이 있으며 비정형 세포들이 크기가 작고 단형성이며 'skip area'를 동반하는 반면, Bowen 병의 병소는 표면이 평평하고 바이러스성 병변의 소견과 'skip area'가 동반되지 않는다고 하였다.

본 연구에서 두 질환간의 조직학적 차이는 이미 언급한 다른 연구들과 유사한 점이 있어 Bowen양 구진증은 비정형 표피세포가 이형성이 덜 심하고 단형성이었으며 'skip area'가 보통 존재하며 다핵세포는 Bowen 병 보다 덜 흔히 관찰되었다. 세포분열은 Bowen양 구진증에서 현저히 많은 수를 보였는데 Bowen양 구진증에서 400배 시야 당 5개 이상의 세포분열을 보이는 경우가 대부분인 반면 Bowen 병에서는 대부분이 400배 시야에서 5개 이하여서 Bowen양 구진증과 현격한 차이를 보였다. 또한 다른 연구에서는 언급되지 않은 소견으로 각질 진주형성과 방추형 비정형 각질세포는 비록 일부에서만 있었으나 Bowen 병에서만 관찰되어 이들 소견이 Bowen 병의 진단에 중요한 것으로 생각되었다. 병변 표면의 모양은 Bowen 병의 일부에서도 반구형인 예가 있었고 과립층내에 비정형 핵을 가진 세포가 있는 예도 Bowen양 구진증에서 드물게나마 있어 판독시 유의해야 할 점으로 생각된다. 또한 단핵 및 다핵거대세포는 Bowen 병에서 더 많은 경향이었고 이상 각화증은 Bowen 병에서 훨씬 더 심한 경향이었으나 Bowen양 구진증에서도 국소적인 것보다는 융합되어 표면 전체에 걸쳐 있는 것이 더욱 많았다. 핵붕괴를 보이는 괴사성 세포는 두 질환간에 큰 차이가 없었으며 과립층도 바이러스성 병변의 소견이 결여된 Bowen양 구진증에서는 없거나 얇아져 있어 Ackerman 등¹⁹⁾의 결과와는 다소 차이가 있었다. Acrosyringium 및 acrotrichum의 침범 유무의 차이는 본 연구에서는 발견할 수 없었으며 이에 대한 소견은 저자에 따라 차이가 있다^{20,34)}. 진피내 염증세포 침윤은 다

른 보고들과 유사하여^{19,20)} Bowen 병에서는 흔히 보다 심하고 태선양이었으며 형질세포를 흔히 볼 수 있었으나 Bowen양 구진증에서는 경하고 주로 혈관 주위에 분포하였으며 흔히 형질세포가 결여되어 있거나 있어도 대부분의 예에서 소수만이 관찰되었다.

S-100단백은 피부에서 랑게르한스 세포와 색소세포에만 존재한다^{35,36)}. S-100단백에 대한 항체로는 이 두 종류의 세포를 감별하지는 못지만 색소세포는 거의 모두가 기저세포층에 국한되어 나타나므로³⁵⁾ 감별이 가능하다. 랑게르한스 세포의 존재 유무 및 수적 차이가 예후와 관련이 있다는 보고는 비인두²⁴⁾, 갑상선²²⁾, 폐²³⁾, 위²⁵⁾등의 암종환자에 대한 연구에서 언급되어 있다. 따라서 랑게르한스 세포가 어떤 특정 종양의 생물학적 차이를 나타내주는 표지자일 수도 있다. 이에 근거하여 본 연구에서는 정상피부와 Bowen 병 및 Bowen양 구진증의 병소내에 존재하는 랑게르한스 세포의 수적 차이가 있는가를 알아 보려고 S-100단백에 대한 면역조직화학적 염색을 시행한 결과, 본 질환들의 피부병소에는 정상 피부에 비해 랑게르한스 세포가 현저히 감소되어 있었으며 통계학적으로도 의의가 있었다. 또한 Bowen양 구진증에 비해 Bowen 병의 병소에서 랑게르한스 세포수가 감소되어 있었으나 통계학적 의의는 없었다. 이상의 결과는 랑게르한스 세포가 상피내 암종이나 이에 상응하는 비정형 변화가 있는 표피에서는 감소되어 있음을 말해 준다. 이러한 소견은 기저세포암과 침습성 편평상피암에서도 이미 보고된 바 있다^{37,38)}. Hahn 등³⁴⁾의 연구결과도 본 연구와 유사하였으며 두 질환간에 랑게르한스 세포수의 차이는 볼 수 없었다고 하여 이에 대하여는 추후 많은 예를 대상으로 연구해 봄이 바람직하다. 이들은 Bowen 병에서도 암세포의 국소적 침습이 동반되고 비정형도가 심하며 동일한 표본내에 종양이 다발성으로 있는 예들이 그렇지 아니한 경우에 비해 랑게르한스 세포가 더욱 감소되어 있다고 하여 조직학적 악성소견과 랑게르한스 세포수가 관련이 있음을 시사하였다³⁴⁾. 랑게르한스 세포는 피부내의 외적 항원에 대한 국소적 피부 면역반응에서 중요한 역할을 한다³⁹⁾. 즉 표피내의 외적 항원과 결합한 후 이를 국소 림프절로 운반하며 여기서 T 림프구와 상호작용하여 항원에 특이한 면역반응을 일으키게 한다^{40,41)}. 따라서 랑게르한스 세포수의 감소는 새로운 항원을 갖고 있는 비정형 종양세포에 대한 면역 감시기능이 이들 질환에서는 감소된 것을 의미한다고 생

각되며, 이러한 국소적 면역감시기능의 감소는 인체 유두종 바이러스(HPV)에 의한 병소가 암으로 진행되는 것을 돕는 결과를 초래할 수 있을 것으로 생각된다⁴²⁾.

Bowen양 구진증의 원인으로서는 바이러스, 흡연, 자극, 화학물질, 면역이상 등이 거론되어 왔으나²⁰⁾ 임상적 소견상 흔히 사마귀와 유사한 점이 있고 액체질소나 podophyllin, laser같은 항사마귀 치료요법이 효과가 있으며^{11,14,15,21,44)} 성기에 침구 콘딜로마나 사마귀등의 바이러스성 병소가 있었던 병력이 흔히 있을 뿐만 아니라^{12,20,21,31)} 자연치유되는 경향이 있어서^{5~7,9)} HPV와 관련이 있는 것으로 생각되고 있다. 근자에 면역과산화효소염색으로 Bowen양 구진증의 표피의 과립층 세포 핵내에 HPV 항원이 있음이 입증되었으며^{21,31,43,46)} 최근에는 Southern blot방법같은 DNA hybridization기법이 개발되어 Bowen양 구진증의 병변내에 HPV 16이 있음이 입증되었다^{31,43,47~49)}.

본 연구에서는 HPV에 대한 면역과산화효소 염색을 시행한 결과 Bowen양 구진증의 4예에서 과립층 세포의 핵내에 양성반응을 보였으며 Bowen 병에서는 모두 음성이었다. 양성인 세포는 대부분의 예에서 소수에 불과했으며 때로는 2~3개의 핵만이 양성인 경우도 있었다. 이 중 2예는 H-E염색소견상 바이러스성 병변의 소견이 동반된 경우였다. Bowen양 구진증과 관계있는 바이러스는 HPV 6, 11, 16이 있으나⁴⁹⁾ 이 중 HPV 16은 Bowen 병과 외음부의 침윤성 암종 및 자궁경부 암종의 세포에서도 확인되었다^{49~51)}. 또한 Bowen양 구진증이 있는 여자 환자에서는 자궁경부의 HPV 감염 및 자궁경부의 이형성 변화와 상피내암종의 빈도가 높으며 Bowen양 구진증이 있는 남자 환자의 배우자에서도 자궁경부의 HPV 감염이 대부분 존재할 뿐만 아니라 일부에서는 자궁경부의 이형성 변화 및 상피내 암종이 동반된다^{28,53)}. Bowen양 구진증이 침습성 암종으로 진행된다는 사실에 대해서는 극소수의 증례 보고가 있으나^{29,30)} 아직은 회의적이다^{19,20)}. 그러나 상기한 여러 연구 결과들을 종합하면 HPV 16이 Bowen양 구진증의 발생에 중요한 원인적 요소일 가능성이 크며 자궁경부를 포함한 성기의 암종과 전암병소 사이에 밀접한 관련이 있는 것으로 생각된다^{51,52)}. 따라서 Bowen양 구진증의 치료는 전기소작, 한냉요법 혹은 단순절제등의 보수적 방법으로 충분하나 HPV 16, 18, 33같은 종양원성 바이러스의 감염은 자궁경부암종의 발생을 초래할 위험이 크므로

Bowen양 구진증의 여자환자는 물론 남자환자의 배우자에서도 자궁경부의 세포학적 선별검사(screening)를 실시해야 할 것이다²⁸⁾.

결 론

Bowen양 구진증의 조직학적 소견이 Bowen 병과 대단히 유사하므로 이 두 질환을 감별할 수 있는 병리조직학적 차이점을 알아보고자 임상 및 병리학적 소견을 비교 관찰한 결과 Bowen양 구진증은 주로 젊은 사람의 성기에 다발성 구진으로 나타나는 것이 특징이었으며 조직학적으로는 표피 각질세포의 규칙적 성숙양상 및 단형성, 'skip area', 비정형 표피세포의 이형성이 Bowen 병보다 덜한 점, 현저히 많은 세포분열상, 각질 진주형성, 방추형 비정형 각질세포 및 진피의 염증세포 침윤도가 경하고 형질세포가 적거나 결여된 점 등이 주요 차이점이었다. 이러한 소견은 다른 연구 결과와 대체로 유사하나 본 연구에서 400배 시야당 5개 이상의 세포분열이 Bowen양 구진증에 특이하게 있는 점과 진주형성 및 방추형 세포가 Bowen양 구진증에서 관찰할 수 없었던 점은 다른 연구에 언급되어 있지 않은 주목할 만한 결과로 생각된다. 간혹 임상소견을 참조해야만 Bowen 병과의 감별이 가능할 정도로 어려운 경우도 있으나 본 연구결과로는 Bowen양 구진증은 광학현미경에 의한 조직학적 진단이 가능하다고 생각된다.

표피내 랑게르한스 세포수의 변화를 보기위해 정상피부와 Bowen양 구진증 및 Bowen 병의 피부조직을 S-100에 대한 면역과산화효소 염색을 시행한 결과 정상표피에 비해 두 질환에서는 랑게르한스 세포수가 현저히 감소되었으나 두 질환간에는 유의있는 차이가 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Kopf AW, Bart RS: Multiple bowenoid papules of the penis. A new entity? *J Dermatol Surg Oncol* 3: 265-269, 1977
- 2) Bender ME, Katz HI, Posalaky Z: Carcinoma in situ of the genitalia. *JAMA* 243:145-147, 1980
- 3) Berger BW, Hori Y: Multicentric Bowen's disease of the genitalia. *Arch Dermatol* 114:1698-1699, 1978
- 4) Buscena J, Woodruff JD, Parmley TH, Genadry R:

- Carcinoma in situ of the vulva. Obstet Gynecol* 55: 225-230, 1980
- 5) Friedrich EG: *Reversible vulvar atypia. Obstet Gynecol* 39:173-181, 1972
 - 6) Eisen RF, Bhawan J, Cahn TH: *Spontaneous regression of bowenoid papulosis of the penis. Cutis* 32: 269-272, 1983
 - 7) Katz HI, Posalaky Z, McGinley D: *Pigmented penile papules with carcinoma in situ changes. Br J Dermatol* 99:155-162, 1978
 - 8) Kaufman RH, Dreesman GR, Burek J, et al: *Herpes virus-induced antigens in squamous cell carcinoma in situ of the vulva. N Engl J Med* 305:483-488, 1981
 - 9) Skinner MS, Sternberg WH, Ichinose H, Collins J: *Spontaneous regression of bowenoid atypia of the vulva. Obstet Gynecol* 42:40-46, 1973
 - 10) Lupulescu A, Mehregan AH, Rahbari H, Pinkus H, Birmingham DJ: *Venereal warts vs Bowen disease. A histologic and ultrastructural study of five cases. JAMA* 237:2520-2522, 1977
 - 11) Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB: *Bowenoid papulosis of the penis. Cancer* 42:1890-1903, 1978
 - 12) Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB: *Bowenoid papulosis of the genitalia. Arch Dermatol* 115:306-308, 1979
 - 13) Kao GF, Graham JH: *Bowenoid papulosis. Int J Dermatol* 21:445-446, 1982
 - 14) Lever WF, Schamburg-Lever G: *Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1990, 549-551*
 - 15) Knoll LD, Segura JW, Benson RC, Goellner JR: *Bowenoid papulosis of the penis: successful management with neodymium: YAG laser. J Urol* 139: 1307-1309, 1988
 - 16) Faber M, Hagedorn M: *A light and electron microscopic study of bowenoid papulosis. Acta Derm Venereol (Stockh)* 61:397-403, 1981
 - 17) Mascaro JM: *Bowenoid papulosis of the genitalia. Am J Dermatopathol* 3:99-100, 1981
 - 18) Ulbright TM, Stehman FB, Roth LM, Ehrlich CE, Ransburg RC: *Bowenoid dysplasia of the vulva. Cancer* 50:2910-2919, 1982
 - 19) Ackerman AB, Troy JL, Rosen LB, Jerasutus S, White CR, King DF: *Differential diagnosis in dermatopathology II. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988, 158-161*
 - 20) Patterson JW, Kao GF, Graham JH, Helwig EB: *Bowenoid papulosis. A clinicopathologic study with ultrastructural observations. Cancer* 57:823-836, 1986
 - 21) Gimeno E, Vilata JJ, Sanchez JL, Lloret A, Fortea JM: *Bowenoid papulosis: clinical and histological study of eight cases. Genitourin Med* 63:109-113, 1987
 - 22) Schröder S, Schwarz W, Rehpenning W, Löning T, Böcker W: *Dendritic/Langerhans cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinomas: Immunocytochemical study of 106 thyroid neoplasms correlated to follow-up data. Am J Clin Pathol* 89:295-300, 1988
 - 23) Furukawa T, Watanabe S, Kodama T, Sato Y, Shimosato Y, Suemasu K: *T-zone histiocytes in adenocarcinoma of the lung in relation to postoperative prognosis. Cancer* 56:2651-2656, 1985
 - 24) Nomori H, Watanabe S, Nakajima T, Shimosato Y, Kameya T: *Histiocytes in nasopharyngeal carcinoma in relation to prognosis. Cancer* 57:100-105, 1986
 - 25) Tsujitani S, Furukawa T, Tamada R, Okamura T, Yasumoto K, Sugimachi K: *Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. Cancer* 59:501-505, 1987
 - 26) Lloyd KM: *Multicentric pigmented Bowen's disease of the groin. Arch Dermatol* 101:48-51, 1970
 - 27) Kimura S, Hirai A, Haroda R, Nagashima M: *So-called multicentric pigmented Bowen's disease. Report of a case and possible etiologic role of human papilloma virus. Dermatologica* 157:229-237, 1978
 - 28) Obalek S, Jablonska S, Beaudenon S, Walczak L, Orth G: *Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: risk of cervical neoplasia. J Am Acad Dermatol* 14:433-444, 1986
 - 29) De Villez RL, Stevens CS: *Bowenoid papules of the genitalia. A case progressing to Bowen's disease. J Am Acad Dermatol* 3:149-152, 1980
 - 30) Kato T, Saijyo S, Hatchome N, Tagami H, Kawashima M: *Detection of human papillomavirus type 16 in bowenoid papulosis and invasive carcinoma occurring in the same patient with a history of cervical carcinoma. Arch Dermatol* 124:851-852, 1988
 - 31) Gross G, Hagedorn M, Ikenberg H, et al: *Bowenoid papulosis. Presence of human papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16-related DNA sequences. Arch Dermatol* 121:858-863, 1985
 - 32) Bart R: *Bowenoid papulosis of the chin. J Dermatol Surg Oncol* 10:821-823, 1984

- 33) Kratochvil FJ, Cioffi GA, Auclair PL, Rathbun WA: *Virus-associated dysplasia (bowenoid papulosis ?) of the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68: 312-316, 1989
- 34) Hahn A, Löning T, Hoos A, Henke P: *Immunohistochemistry (S 100, KL 1) and human papillomavirus DNA hybridization on Morbus Bowen and bowenoid papulosis. Virchows Arch A (Pathol Anat)* 413:113-316, 1988
- 35) Halliday GM, McArdle JP, Knight BA, Muller K: *New methodology for assessment of the Langerhans cell network. J Pathol* 148:127-134, 1986
- 36) Cocchia D, Michetti F, Donato R: *Immunochemical and immunocytochemical localization of S-100 antigen in normal human skin. Nature* 294:85-87, 1981
- 37) Gatter KC, Morris HB, Roach B, Mortimer P, Fleming KA, Mason DY: *Langerhans' cells and T cells in human skin tumours: an immunohistological study. Histopathology* 8:229-244, 1984
- 38) Meissner K, Haftek M, Arlot M, Mauduit G, Thivolet J: *Quantitative analysis of T6-positive Langerhans cells in human skin cancers. Virchows Arch A[Pathol Anat]* 410:57-63, 1986
- 39) Halliday GM, Muller HK: *The role of the Langerhans' cell in local defence. IRCS J Med Sci* 12:567-569, 1984
- 40) Shelley WB, Juhlin L: *Selective uptake of contact allergens by the Langerhans cell. Arch Dermatol* 113:187-192, 1977
- 41) Silverberg-Sinakin I, Thorbecke GJ, Baer RL, Rosenthal SA, Berezowsky V: *Antigen-bearing Langerhans cells in skin, dermal lymphatics and in lymph nodes. Cell Immunol* 25:137-151, 1976
- 42) McArdle JP, Muller HK: *Quantitative assessment of Langerhans' cells in human cervical intraepithelial neoplasia and wart virus infection. Am J Obstet Gynecol* 154:509-515, 1986
- 43) Bergeron C, Naghashfar Z, Canan C, Shah K, Fu Y, Ferenczy A: *Human papillomavirus type 16 in intraepithelial neoplasia (bowenoid papulosis) and coexistent invasive carcinoma of the vulva. Int J Gynecol Pathol* 6:1-11, 1987
- 44) Jobson VW, Homesley HD: *Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with the carbon dioxide laser. Obstet Gynecol* 62:90-93, 1983
- 45) Braun L, Farmer ER, Shah KV: *Immunoperoxidase localization of papillomavirus antigen in cutaneous warts and bowenoid papulosis. J Med Virol* 12:187-193, 1983
- 46) Penneys NS, Mogollon RJ, Nadji M, Gould E: *Papilloma virus common antigens. Papilloma virus antigens in verruca, benign papillomatous lesions, trichilemmoma, and bowenoid papulosis: an immunoperoxidase study. Arch Dermatol* 120:859-861, 1984
- 47) Kioka H, Nagai N, Tanioka Y, et al: *Three cases of vulvar bowenoid papulosis: the localization of HPV DNA by in situ hybridization. Gan No Rinsho* 35: 1195-1201, 1989
- 48) Sugase M, Moriyama S, Hata S, Matsukura T: *Detection of human papillomavirus type 16 DNA and papillomavirus-specific antigens in vulva and cervix from patients with bowenoid papulosis. Jpn J Cancer Res* 80:19-23, 1989
- 49) Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Conen EL, Zur Hausen H: *Human papillomavirus type-16-relates DNA in genital Bowen's and in bowenoid papulosis. Int J Cancer* 32:563-565, 1983
- 50) Zachow KR, Ostrow RS, Bender M, et al: *Detection of human papillomavirus DNA in anogenital neoplasia. Nature* 300:771-773, 1982
- 51) Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H: *A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsies from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci USA* 80:3812-3815, 1983
- 52) Gupta J, Pilotti S, Rilke F, Shah K: *Association of human papillomavirus type 16 with neoplastic lesions of the vulva and other genital sites by in situ hybridization. Am J Pathol* 127:206-215, 1987
- 53) Crum CP, Ikenberg H, Richart RM, Gissmann L: *Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. N Engl J Med* 310:880-883, 1984

— Abstract —

A Study on the Histopathologic Features of Bowenoid Papulosis and the Numerical Change in Langerhans Cells

Kwang-Gil Lee M.D. and Soo Im Choi, M.D.

*Department of Pathology, Yonsei University
College of Medical*

Fourteen cases of bowenoid papulosis were studied both clinically and histologically and were compared with 22 cases of Bowen's disease to find histologic differences between the two diseases. Bowenoid papulosis was prevalent in young, sexually active adults, consisted of multiple erythematous or hyperpigmented papules, and located mostly on the penis and vulva.

The main histologic characteristics of bowenoid papulosis were an orderly background of keratinocyte

maturation of the epidermis with monotonous pattern, the frequent presence of 'skip area', and the lesser degree of cytologic atypia than seen in lesions of Bowen's disease. In addition, mitotic figures more than 5 per \times 400 field, formation of keratin pearl, and spindling of keratinocytes, which have not been described in other articles yet, are considered very important findings for the diagnosis of bowenoid papulosis. It is our opinion that bowenoid papulosis can be reliably distinguished from Bowen's disease by light microscopic features.

Paraffin-embedded samples of bowenoid papulosis, Bowen's disease, and normal skin were investigated with antibodies against S 100-protein to relate the number of intraepidermal Langerhans cells and the diseases. Langerhans cells were found to be reduced overall in bowenoid papulosis and Bowen's disease when compared with normal skin. No significant differences between Bowen's disease and bowenoid papulosis were found in density of Langerhans cells.

Key Words: Bowenoid papulosis, Bowen's disease, Langerhans cell, squamous cell carcinoma