

Histiocytosis症候群의 臨床的 考察

A Clinical Study on Histiocytosis Syndrome

서울大學校 醫科大學 小兒科學教室

高永律·姜淳雄·李鍾國·崔正衍·安孝燮·洪彰義

緒 論

Histiocytosis症候群은 皮膚, 骨 그리고 軟部組織에서 주로 網狀內皮細胞와 多様な 程度의 好酸球, 中性白血球, 單核球의 增殖이 있는 病理所見을 나타내는 疾患으로 臨床的으로 多様な 樣狀을 나타낸다. 明確한 區分은 어려우나 發生年齡과 臨床症勢에 따라 편의상 3가지 群으로 分類된 症候群들, 즉 病變이 骨骼에 局限된 eosinophilic granuloma, 骨骼뿐만 아니라 內部臟器에도 침범된 Hand-Schüller-Christian症候群, 軟部組織 혹은 內臟에 주로 發生하며 骨病變이 없는 Letterer-Siwe病들이 共通된 組織變化를 갖고있어 本 症候群에 屬한다. 小兒科 領域에 있어서 本 疾患의 發生頻도는 精確하게 알려지 있지 않지만 다른 腫瘍에 비해 드문 것으로 되어있다. 最近 診斷術의 發達로 이 疾患에 대한 關心度가 높아져가고 있으며 治療法의 開發로 좋은 反應을 보이고 있어 顯著한 死亡率의 減少를 나타내고 있다. 따라서 本研究은 이 症候群을 臨床에서 診斷하고 治療하는데 도움이 되고자 綜合的인 臨床的 觀察과 文獻考察을 하는 바이다.

觀察對象 및 方法

著者들은 1970年 1월부터 1980年 12월까지 滿 11年 間에 걸쳐 서울大學校病院 小兒科에 入院해서 臨床的 혹은 組織學的으로 Histiocytosis症候群이라 診斷된 21例中 診療記錄을 確認할 수 있는 17例를 對象으로 하였는데 이 中 7例가 組織檢査(皮膚·肝·骨·關節)上, 6例는 皮膚組織塗抹標本에서 確診할 수 있었으며, 나머지 4例는 臨床的 診斷이었다. 17例中 9例에서 2個月내지 5年 5個月동안 外來로 追跡觀察이 可能했으며 2例를 除外한 全例에서 治療를 施行하였다. 따라서 이

들에 대한 主要 臨床症狀 및 理學的 所見, 檢査所見 및 病理學的 所見 그리고 治療成績等을 比較 觀察하였다.

觀察結果

1. 症例總覽

入院順으로 本 患者들의 總覽은 表1과 같다. 男女比는 12:5로 男子에서 優勢했으며, 처음 症狀이 나타난 時期는 生後 2個月부터 2年 2個月까지로 平均 年齡은 11個月이었으며, 診斷된 時期는 4個月부터 4年 3個月까지로 平均年齡은 1年 7個月이었다. 이 中 Hand-Schüller-Christian病으로 區分할 수 있는 例가 3例(症例 1, 10, 17), Letterer-Siwe病으로 區分할 수 있는 例가 14例로 eosinophilic granuloma로 생각할 수 있는 것은 1例도 없었다. Hand-Schüller-Christian群의 診斷된 平均年齡은 3年 5個月로 Letterer-Siwe群의 1年 2個月보다 다소 높은 年齡이었으며 처음 症狀이 나타난 平均年齡도 1年 6個月로 Letterer-Siwe群의 10個月과 차이를 보였 다.

2. 臨床所見

診斷時 나타난 臨床所見은 表2와 같다. 本 症候群은 어떤 器官에도 侵犯할 수 있기 때문에 나타나는 症狀도 多様하다. 肋骨下 3cm以上의 肝肥大가 16例, 局所 혹은 全身의 림파腺病變이 10例, 點狀出血이 9例, 肋骨下 1.5cm以上의 脾臟肥大가 8例 있었으며 特徵的인 皮膚疹이 8例, 蒼白이 8例에서 觀察되었으며, 耳漏가 6例, 尿崩症을 暗示하는 煩渴과 多尿가 4例, 體重失調가 4例에서 있었다. 此外의 所見으로 食慾不振, 骨部位의 軟化, 發熱, 眼球突出, 頭蓋骨表面突出, 難聽이 있었고, Limping과 視力障碍가 各各 1例에서 있었는데, 前者는 X線上 大腿骨의 骨稀薄(rarefaction)을 나타낸 症例 10에서, 後者는 眼球突出이 있었던 症例 7에서 나타 났다. Hand-Schüller-Christian病이라 區分지을 수 있는 3例中 尿崩症, 眼球突出, 頭蓋骨病巢의 3主候(tri-

* 本 論文은 1981年度 서울大學校 病院臨床研究費 補助로 이루어 졌음.

Table 1. Profile of patients

Case No.	Sex	Age of Symptom Onset	Age at Diagnosis	Chief Complaint	Follow-up Period
1	F	1y 6m	4y 3m	Polydipsia & polyuria	5y 5m
2	F	5m	1y 1m	Hepatosplenomegaly	—*
3	F	5m	1y	Generalized petechiae	—
4	M	1y 1m	1y 2m	Fever & petechiae	Expired during admission
5	F	2y 8m	2y10m	Abdominal distension	11m
6	M	1y 6m	2y 3m	Abdominal distension	2y 1m
7	M	7m	1y	Scalp skin lesion	4m, Expired during F.U.
8	M	2m	8m	High fever	—
9	M	1y 2m	1y 3m	Cervical mass	—
10	M	2y	2y 4m	Polydipsia & polyuria	2m
11	M	1y 1m	1y 4m	Skin rash	3y
12	F	3m	5m	Generalized petechiae	3y
13	M	1y 3m	1y 4m	Petechiae on trunk	—
14	M	1m	3m	Hepatosplenomegaly	—
15	M	10m	11m	High fever	5m
16	M	2m	4m	Cervical mass	—
17	M	1y	3y 8m	Scalp skin lesion	9m

* Lost follow-up after discharge

Table 2. Clinical manifestations

Symptoms	No. (Total 17)
Ear discharge or otalgia	6
Polydipsia or polyuria	4
Failure to gain weight	4
Anorexia	3
Deafness	1
Limping	1
Blindness	1
Signs	
Hepatomegaly	16
Lymphadenopathy, generalized or local	10
Petechiae	9
Splenomegaly	8
Skin rash	8
Pallor	8
Softening of bone	5
Fever	5
Exophthalmos	3
Lump on skull	2

ad)를 보였던 例는 2例(症例 1, 17)이었다.

侵犯된 器官을 보면 表 3 과 같다. 肝이 16例로 가장 많았고, 造血器官이 12例, 耳과器官이 10例, 皮膚가 10例, 骨骼系가 7例, 中耳가 6例이었고, 肺와 腦下垂體가 各各 4例의 順이었다.

侵犯된 器官數를 보면 (表 4) 總 17例中 5~6個의 器官系인 경우가 9例로 全例의 53%이었고, 3~4個의 器官系인 경우가 7例로 全例의 41%이었으며 나머지 1例은 7個의 器官系를 侵犯한 例이었다.

Table 3. Number of involvement of each organ system

Organ System	No. (Total 17)
Liver	16
Hematologic system	12
Skin	10
Lymph node	10
Spleen	8
Skeleton	7
Middle ear	6
Lung	4
Pituitary	4

Table 4. Number of organ systems involved

No. of organs involved	No. of patients
1—2	0
3—4	7
5—6	9
7—8	1
Total	17

3. 檢査所見

末梢血液像의 變化는 表 5 와 같다. 血色素 6~10gm/dl사이의 中等度의 貧血은 7例, 6gm/dl이하의 甚한

血液化學檢査上 測定이 可能했던 例에서 calcium-phosphorus値는 正常이었고 가장 많은 異常値를 보인 것은 血清 GOT/GPT值로(表 7) 16例中 10例에서 正常(40/40 IU/L)以上の 所見을 보였으며 全例가 肋骨下 3cm以上の 肝肥大를 同伴하였다. 또 protein/albumin値는 低蛋白血症(總蛋白量 : 5.5gm/dl以下 and/or albumin値 : 2.5gm/dl以下)이 4例에서 나타났으며, 血清 bilirubin値는 2例에서 各各(total/direct)7.8/5.0, 17.3/13.0 mg/dl로 上昇値를 보였는데 前者(症例 : 4)는 入院中 敗血症의 合併症이 있었고, 後者(症例 : 14)는 生後 2個月에 新生兒肝炎을 앓고 肝硬化現象을 나타내고 있었다.

Table 5. Hematologic findings

Case No.	Hgb(gm/dl)	WBC(/mm ³)	Neutrophil (%)	Lymphocyte (%)	Monocyte (%)	Eosinophil (%)	Platelet (/mm ³)
1	10.2	9,300	62	30	4	1	160,000
2	8.2	5,900	29	70	1	0	30,000
3	3.2	15,700	90	5	4	0	44,000
4	3.7	5,200	28	59	0	0	26,000
5	10.5	27,200	88	10	2	0	266,000
6	12.4	15,400	48	40	6	4	390,000
7	7.8	2,300	29	56	3	9	44,000
8	10.5	7,600	12	72	16	0	128,000
9	8.8	8,000	37	47	12	3	494,000
10	10.4	16,100	61	29	9	1	444,000
11	13.8	32,600	53	39	8	0	198,000
12	6.9	5,700	54	42	0	0	8,000
13	3.1	8,700	89	10	1	0	16,000
14	6.1	10,300	50	38	10	2	68,000
15	8.5	5,000	27	60	11	0	76,000
16	13.6	17,700	39	53	7	0	380,000
17	9.7	5,600	64	34	2	0	476,000

貧血은 3例로 都合 10例에서 貧血을 보였고, 白血球 4,000/mm³ 以下の 白血球減少가 1例, 10,000/mm³ 以上の 白血球過다가 7例에서 發見되었으며, 末梢血液上 單核球의 增加는 6例에서 全白血球數의 8% 以上の 所見을 보였으나, 好酸球의 增加는 1例를 除外하곤 全例에서 顯著하지 않았다. 全例의 35%(6例)에서 血小板 100,000/mm³ 以下の 血小板減少의 所見을 보였다.

14例의 骨髓穿刺 所見上(表6) 組織球浸潤所見이 6例로 제일 흔했고, 赤血球系增殖이 3例, 巨大核細胞系增殖이 3例, 骨髓系細胞增殖이 1例였고, 5例에서는 正常骨髓所見이었다.

Table 6. Bone marrow aspirate findings (Total No. :14)

Findings	No. of cases
Histiocytic infiltration	2
Erythroid hyperplasia	1
Myeloid hyperplasia	1
Megakaryocytoid hyperplasia	1
Hist. infiltr. + Meg. hyperp.	2
Hist. infiltr. + Eryth. hyperp.	2

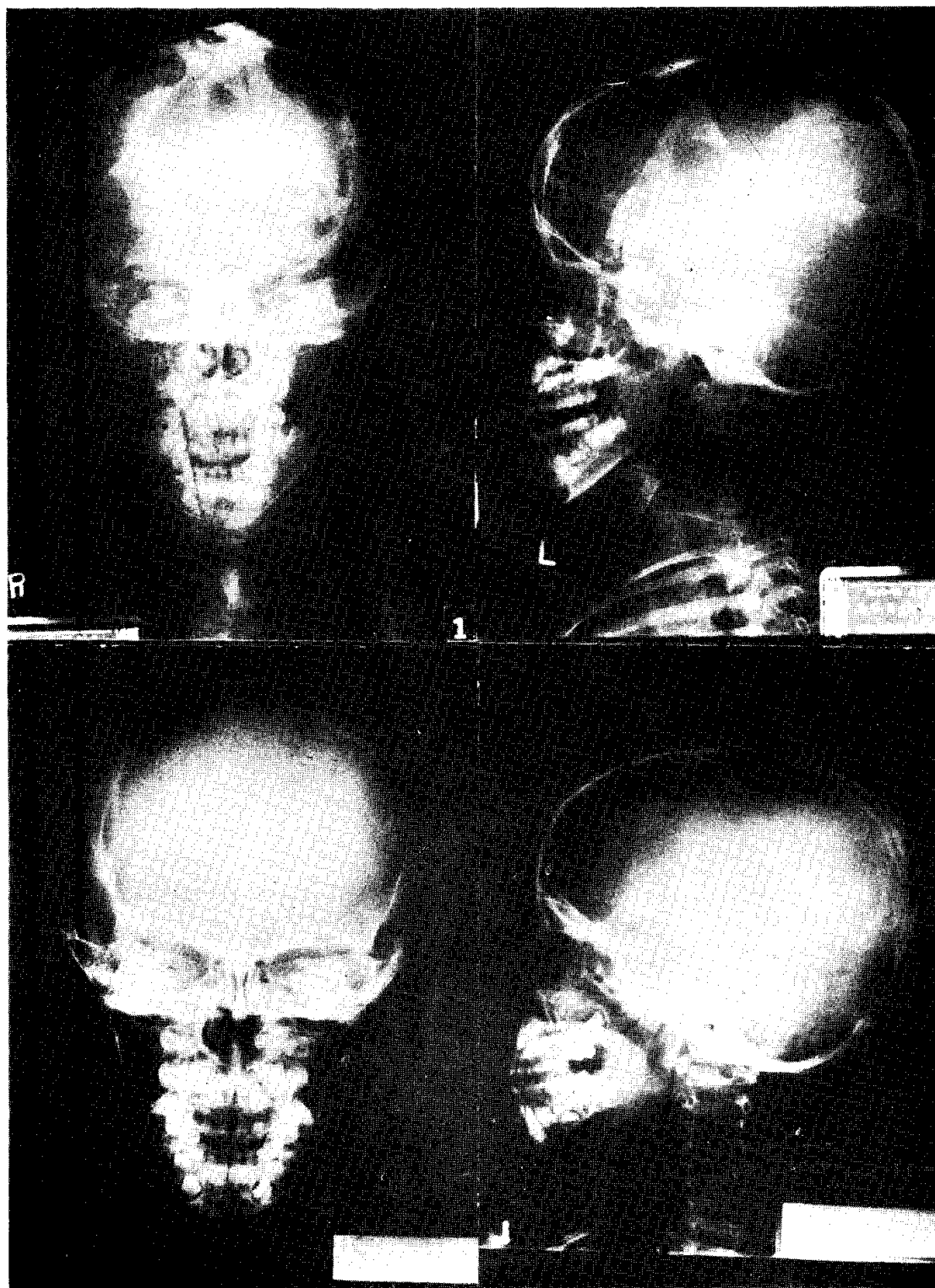


Fig. 1. Skull X-ray of case 17: 1) before treatment, 2) after treatment.

Table 7. Liver function tests

Case No.	Prot/Alb (gm/dl)	GOT/GPT
1	6.7/3.8	22/14
2	5.7/2.9	270/66
3	5.7/2.5	33/37
4	4.6/2.6	63/34
5	—	12/35
6	7.3/3.4	265/98
7	4.2/2.1	—
8	6.2/3.7	128/55
9	5.8/3.4	15/17
10	7.4/4.5	31/15
11	6.4/2.8	335/335
12	5.6/3.3	99/90
13	3.9/2.1	45/28
14	5.4/2.6	68/36
15	6.2/2.6	44/46
16	6.5/4.4	50/22
17	7.6/4.8	10/20

Table 8. Bone involvement cases

Case No.	Involved Bone
1	Skull
5	Skull
6	Skull
9	Skull
10	Femur, Ileum
11	Ileum
16	Skull
17	Skull

織所見은 表9와 같다. 全例에서 다소蒼白한 細胞質을 가진 組織球의 增殖과 好酸球, 形質細胞, 림파球의 浸潤을 볼 수 있었다. 有絲分裂 모양은 찾기 어려웠고 巨大細胞形成을 2例에서 赤血球貪食所見을 1例에서 보았으며 組織球細胞質에서 sudanophilic vacuole을 2例에서 보았다. 그러나 症例 6의 림파節組織檢査에서는 非特異的炎症의 所見밖에 찾아볼 수 없었다. 6例에서는 皮膚疹을 擦過하여 만든 組織塗抹標本에서 成熟된 組織球의 集合들을 觀察할 수 있었다.

X-線所見 : 骨變化는 8例에서 發見되었는데 侵犯된 部位는(表 8) 頭蓋骨이 6例로 가장 많았고, 骨盤의 腸骨에 2例, 大腿骨이 1例이었다. 胸部 X-線所見 : 4例에서 肺浸潤의 異常所見을 보였는데 이중 3例는 微細網狀, 1例는 粟粒狀의 樣狀이었다. 氣胸이나 膿胸의 所見은 한 例에서도 없었다. 그림 1은 頭蓋骨에 多發性缺損像을 보인 症例17의 治療 前·後에 찍은 頭蓋骨 X-線前後面과 側面의 寫眞들이다.

組織檢査 : 17例中 組織檢査를 施行한 7例에서의 組

4. 治療成績

2例를 除外한 15例의 治療內容은 表10과 같다. 大部分에서 vincristine 혹은 vinblastine과 prednisolone을 投與하고, 주로 骨病巢가 있던 2例에서 追加로 放射線治療를 施行하였다. vinblastine의 구입이 어려웠던 1978年 以前에는 주로 vincristine과 prednisolone을 使用하다가 그 以後에는 vincristine 대신 vinblastine을 投與했으며, 此外 貧血이 甚한 例에서는 輸血을, 發熱等 感染의 證據가 있던 例에서는 抗生素의 使用이 必要하

Table 9. Biopsy findings

Case No.	Organ	Findings
3	L/N(Cervical)	Proliferating well differentiated histiocytes ± scattered eosinophils and erythrocytes.
4	L/N(Cervical)	Foamy histiocytic proliferation accompanied by lymphocytic infiltration.
5	L/N(Cervical)	Numerous histiocytes ± atypical nuclei, and giant cell formation accompanied by occasional erythrophagocytosis.
	Liver	Atypical histiocytic proliferation ± fibrotic change.
6	Skin	Aggregating histiocytes appearing slightly foamy.
	L/N(Cervical)	Not diagnostic
9	L/N(Cervical)	Diffuse infiltration of monotonous, ovoid histiocytes ± large vesiculated nuclei and eosinophilic cytoplasm.
10	Bone(Femur neck)	Numerous round histiocytes admixed with heavy eosinophil infiltration, and scattered lymphocytes and giant cells observed.
17	Skin	Well differentiated histiocytic proliferation.

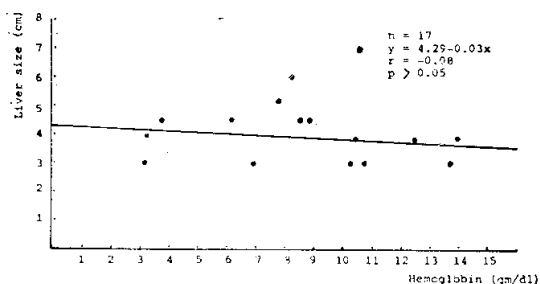


Fig. 2. Liver size in relation to Hb level.

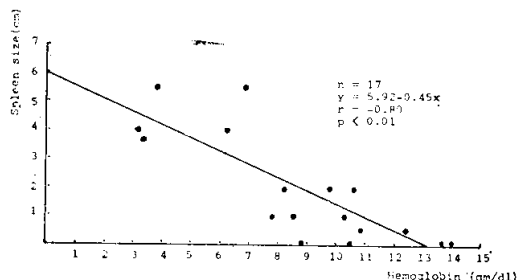


Fig. 3. Spleen size in relation to Hb level.

었다. vincristine은 體表面 m^2 當 1.5mg의 容量으로 每週 靜脈注射하였고, prednisolone은 體重kg當 2mg의 容量으로 每日 經口投與하였으며, vinblastine은 처음에 體重 kg當 0.15mg의 容量으로 靜脈注射하고 白血球數가 $3,000/mm^3$ 以下가 되도록 每週 0.05mg/kg만큼 容量을 增加시키다가 그 後 白血球數를 $3,000/mm^3$ 以上으로 維持시킬수 있는 最大忍容量으로 每週 靜脈注射하였고 cytoxan은 體重 kg當 3mg을 每週 經口投與하였고, methotrexate는 體重 kg當 0.3mg을 每週 經口投與하였다.

經過 및 豫後: 總 17例 中 1例는 入院 治療途中에 敗血症으로 死亡했으며 2例는 診斷만 받고 經濟사경으로 그냥 退院하였으며, 5例는 化學療法을 받고 退院後에는 전혀 追跡觀察이 안되었으며, 5例는 退院後 1年미만의 觀察이 可能했는데 이 中 1例가 途中에 死亡

하였다. 나머지 2年以上 觀察된 4例中 2例에서 成長遲延(同一年齡體重의 10 percentile未滿), 3例에서 肝 및 脾腫大, 그리고 1例에서 尿崩症 등의 後遺症이 있었다. 本例들은 經過追跡이 完全하지 않아 生存率은 알기가 어렵다. 退院後 治療를 繼續한 大部分의 例에서 cytoxan, methotrexate, 6-MP 등의 抗癌劑를 添加하였고, 維持療法으로는 2年동안 治療를 繼續하였다. 經過中 治療에 對한 反應은 症狀에 따라 多樣해서 耳漏, 食慾不振, 點狀出血, 皮膚疹, 蒼白 등은 好轉이 容易했으나 多尿 및 煩渴, 肝 및 脾腫大, 關節腫大, 眼球突出 등은 治療完了時까지 持續된 例도 있었다. 最近 1年동안 追跡觀察하고 있는 症例 17에서도 骨病巢는 回復되고 있으나 視力障礙, 眼球突出, 難聽 등은 지속되고 있다.

Table 10. Treatment group

Case No.	Tx during admission	Tx during follow-up
1	VCR+Pd	VCR+Pd, 6MP+VBL
2	CTX+Pd	—
3	VCR+Pd	—
4	VCR+Pd	Expired due to sepsis
5	VCR+Pd	VCR+Pd, MTX+Pd
6	VCR+Pd	VCR+Pd, MTX+Pd, VBL+MTX
7	VCR+Pd	VCR+Pd, Expired during follow-up
9	VCR+Pd	—
10	VBL+Pd+RT	VBL+Pd
11	VBL+Pd	VBL+Pd, VBL+6MP
12	VCR+Pd	VCR+Pd, VBL+Pd, VBL+MTX
13	VCR+Pd	—
14	VBL+Pd	—
15	VBL+Pd	VBL+Pd
17	VBL+Pd+RT	VBL+Pd, VBL+CTX+MTX

VCR: Vincristine, Pd: Prednisolone, 6MP: 6-Mercaptopurine, VBL: Vinblastine, CTX: Cyclophosphamide, MTX: Methotrexate, RT: Radiation therapy

考 按

1893年 Hand는 3歳の 男兒에서 眼球突出, 多尿, 頭蓋骨의 軟化病巢以外에 肝 및 脾肥大, 全身性 唾液腺 肥大의 症狀을 동반한 例를 報告하고 結核이 原因일 것으로 추정하였으나(Oberman, 1961), 뒤에 Kay (1905), Schüller(1915), Christian(1920) 등이 보고한 증례와 유사함이 알려졌고(Vogel, 1972), Rowland (1928)에 의해 이 증례들이 組織球의 細胞質에 脂肪이 함유되어 있는 공동된 組織所見을 가진 것으로 밝혀졌다.

1924年는 Letterer는 6개월된 男兒에서 發熱, 化膿性 中耳炎, 唾液腺疾患, 肝 및 脾肥大 그리고 全身性 紫斑의 증상과 剖檢에서 脾臟, 唾液腺, 扁桃, 骨髓, 皮膚에 彎入된 巨大核을 가진 異常組織球과 주위에 好酸球의 集合된 組織所見의 症例를 경험하였으며, 또 1933年 Siwe도 類似한 症例를 보고하여서 그후 Abt와 Denholz(1936)에 의해서 Letterer-Siwe病이라 命名되었다.

骨의 eosinophilic granuloma는 少年期和 젊은 성인에서 長骨의 고립된 病巢가 組織學的으로 少囊核을 가진 組織球과 多形核白血球, 好酸球로 肉芽腫이라는 것이 알려졌다(Jaffe, 1944).

그러나 Wallgren(1910)에 의해 이 세가지 질환이 공동된 組織學的 所見을 갖는다는 것이 암시되었고, Green과 Farber(1942), Jaffe와 Lichtenstein(1944) 등은 eosinophilic granuloma의 肉芽組織과 Letterer-Siwe病 患者의 骨組織사이의 組織學的 유사함을 보고하고, eosinophilic granuloma가 Hand-Schüller-Christian病이나 Letterer-Siwe病的 早期表現型일 것이라 주장하였다. 後에 Lichtenstein(1953)은 위에 언급한 3疾患을 한가지 症候群의 3樣相이라 생각하고 이를 'Histiocytosis X'라 命名하였다. 그러나 많은 炎症性 혹은 腫瘍性 疾患에서 組織球의 증식이 있는 病理所見을 보이고 있으며 Letterer-Siwe病과 eosinophilic granuloma 사이에는 현저한 차이의 예후를 보이는 등의 사실로 이 한가지 명칭에 印象적으로 다양한 이 疾患들을 포함시키는 것에 異見도 있다.

Histiocytosis症候群의 原因에 대해서는 여러가지 說이 있으나 아직 確실히 밝혀진 것은 없다. 確실하지는 않지만 免疫學的 機轉으로 설명하는 이론도 있어 host와 疾患의 相互反應으로 自然治癒나 급격한 增殖의 형태를 취한다고 한다. Claman 등은 感炎으로 誘發된 免疫學的 障礙(dysgammaglobulinemia)와 遲延過敏性

(delayed hypersensitivity)으로 說明하였고 家族性 opsonization defect와 併發했다는 보고도 있다(Scott, 1975). 실제로 電擊性的 Letterer-Siwe病 환아에서 臨床的, 檢査上, 病理學的인 免疫不全을 보인 예도 있으나 이는 치료중 사용되는 免疫抑制劑 또는 唾液腺의 組織球侵透 때문이라고 추측되며 대부분의 환아에서는 免疫學的 缺陷을 찾기 힘들다(Lekin, 1973).

本症候群의 漸進的擴散과 여러 器官에 病巢의 侵透라던지 일부의 환아에서는 癌腫의 增殖에 따르는 직접적인 영향으로 치명적인 경과를 취하는 것 등은 本症候群이 腫瘍性 疾患이라 생각되는 점이다. 또 한 가계에서 두명이상의 환자가 보이오(Reese, 1951), 5가계에서 19명의 환자를 경험하고 환자가계의 가족들은 일반 사람보다 이환율이 1,400배나 높다는 보고등(Miller, 1966) 유전과 관련짓기도 하였다.

上記한 바와 같이 본질환의 原因이 確실하지 않고, 단지 病理組織所見으로 網狀內皮系의 全身性 浸潤이 있으나 先天性 脂質代謝障礙가 아닌 점으로 여러가지 명칭— Histiocytosis X, Histiocytic reticuloendotheliosis, Nonlipid endotheliosis, Malignant noncholesterolemic xanthomatosis, Reticuloendothelial granuloma, Eosinophilic xanthomatous granuloma등으로 불리워지고 있다.

本症候群의 분류는 명확하지는 않지만 몇가지 關係에서 구분할 수 있다. Oberman(1961)은 발병초기의 병변범위에 따라서 분류하였는데, 病巢가 骨髓에 국한된 eosinophilic granuloma, 骨髓뿐만 아니라 內臟器에도 侵犯된 Hand-Schüller-Christian病, 軟部組織 혹은 內臟에 주로 발생하며 骨病變이 없는 Letterer-Siwe病으로 區分하였으며 eosinophilic granuloma는 주로 少年期和 젊은 成人에 오며 비교적 良性인 經過를 밟고 局限的인 점이 特徵이며, Hand-Schüller-Christian病은 주로 小兒期에 慢性型으로 오며 骨病變은 自然治癒되는 傾向이 있으며, Letterer-Siwe病은 乳兒期 또는 幼年期에 軟部組織에 廣範圍한 浸潤이 있으며 가끔 急激하고 致命的인 經過를 밟는다. 本研究에서도 Hand-Schüller-Christian病群의 처음 症狀이 나타난 平均年齡이 1年 6個月, 診斷時의 平均年齡이 3年 5個月로서 Letterer-Siwe病群의 10個月, 그리고 1年 2個月보다 높은 年齡에서 發病되는 것으로 나타나 있다. Ekert (1966) 등은 이 症候群을 4群으로 나누어 A群을 骨의 한 部位에만 侵透한 경우, B群을 두 部位 以上の 骨에 病巢가 있는 경우, C群을 骨과 軟部組織에 侵犯한 경우, D群을 軟部組織에만 病巢가 있는 경우로 區分하였다. 또 最近에는 unifocal eosinophilic granuloma,

multifocal eosinophilic granuloma, Letterer-Siwe病으로 구분하는 見解도 있다(Liebermann, 1979). 이런 群들을 別個의 疾患으로 보는 見解도 있으나 이들의 各 特徵을 兼有한 移行型도 報告되어 있고 根本적으로 同一한 疾患이지만 나타나는 樣相만 다르게 表現된다고 主張하는 意見이 더 優勢한 것 같다. 實際로 本例들에서도 Hand-Schüller-Christian病에서 많이 보는 骨病巢가 Letterer-Siwe病群 中 5例에서, 尿管症이 1例에서 그리고 眼球突出도 1例에서 있었다.

本症候群의 正確한 發病頻도는 알려져 있지 않지만 1歲以下の 10萬名의 乳兒에서 每年 1名以上, 15歲以下の 小兒에서 0.2名경도의 發生으로 알려져 있다(Miller, 1978). 本症候群은 여러 樣相으로 그 年齡分布도 發病範圍에 따라서 多樣하나 주로 小兒期에 發生하며 Hodgson(1981)에 依하면 全體患者의 50%가 2歲以前에 發病하며 平均年齡은 3.5歲이었다. 本例에서는 全體적으로 처음 症狀이 나타난 平均年齡이 11個月, 診斷時 平均年齡이 1年 7個月이었다. 病型別로 보면 Eosinophilic granuloma는 大部分 15歲以下の 少兒와 若年에서 發病하는 것으로는 Lucaya(1971)는 平均年齡을 7歲로 報告하고 있으며 Hand-Schüller-Christian病은 Chester(1932)에 依하면 50%가 5歲以下이고 Obermann(1961)에 依하면 3歲以下가 大部分이었다. Letterer-Siwe病은 大部分 乳兒期에 發病하며 胎內에서도 發病한다는 證據로 未熟兒나 死産兒에서도 發見되었다는 報告도 있다(Batson, 1955). Lucaya(1971)는 42例를 Ekert分類로 나누어 A群의 平均年齡은 7歲, B群은 1年 4個月, C群은 1年 7個月, D群은 5個月이었으며 全體적인 平均年齡은 2年 6個月로 報告하였다. 또 Sims(1977)는 43例中 死亡한 14例가 平均 1年 3個月 前에, 生存한 29例는 平均 3年 11個月에 첫 症狀이 나타났다고 하였다. 性別分布를 보면 Avery(1957)의 40例에서 男女比가 24:16으로 Lucaya(1971)의 42例에서 28:14로 男子가 더 많았고 本例에서도 12:5로 男子가 優勢하였다.

本症候群의 臨床症狀은 多樣하기 때문에 X-線上에 나타나는 無症狀의 孤立된 骨病巢에서부터 持續적인 發熱·發汗·體重減少를 同伴하며 腹部臟器를 侵犯하는 廣範圍한 疾患까지 있다. 非特異的 一般症狀으로 發熱, 食慾不振, 體重失調, 成長遲延 등이 생기며 病型에 따라 나타나는 差異를 볼 수 있는데 Letterer-Siwe病은 肝 및 脾腫大, 瀰漫性的인 頭皮 혹은 皮膚病變, 發熱, 蒼白, 中耳炎, 림파腺肥大 등을 주로 본다.

肝 및 脾腫大는 나이 어린 患兒에 흔하며 結節性보다는 彌滿性的인 細胞浸潤으로 나타나며 器官肥大에 비

해 機能檢査는 正常일 경우가 많다. 폐로는 肝門의 림파선肥大로 因해 閉鎖性黃疸을 일으킬 수도 있다. 本例에서는 肝肥大가 16例로 가장 많았는데 크기는 肋骨下 3cm부터 10cm까지 多樣하였다. 이 中 血清酵素異常이 10例에서 있었으나 甚한 異常(100IU/L以上)은 4例이었고, 低蛋白血症은 4例이었으나 이런 肝機能值異常과 肝肥大程度와는 比例하지 않았다. 脾肥大도 8例에서 있었는데 肋骨下 1.5cm부터 7cm까지로 多様な 크기였으며 肝肥大의 크기와는 比例하지 않았다. Grosfeld(1976) 등은 化學療法에 反應後 肝硬化, 門脈壓亢進症, 靜脈瘤出血이 發生한 3例를 報告했으며, 이는 肝病巢回復에 따른 纖維化的 結果라 했다.

皮膚疹은 比較的 特徵적인 全身性脂漏性으로 斑點狀丘疹의 發疹이며 毛髮腺에 처음으로 出現하나 나중에는 全身으로 퍼지게 되며 腋窩部나 鼠蹊部에 항상 甚하게 나타난다. 가장 始初의 症狀일 경우가 많고 血小板減少症으로 因한 點狀出血과 겹쳐서 나타날 수가 있다. 때로 血小板減少 없이 紫斑症이 나타날 수가 있는데 이는 表皮下出血 때문이다. 本例에서는 8例에서 比較的 特徵적인 脂漏性發疹을 볼 수 있었는데 大部分의 例에서 가장 初期症狀이었다. 이 病巢를 glass slide에 塗抹하여서 集화된 組織球의 增加를 觀察해서 診斷적인 도움을 주었다. 만일 Hand-Schüller-Christian病에서 皮膚病變이 出現하면 새로운 骨病變 또는 內部臟器의 廣範圍한 浸潤을 暗示하며 豫後가 不良하다고 한다(Obermann, 1961).

中耳炎은 가끔 兩側性으로 나타나고 側頭骨의 乳頭突起部 혹은 錐體部에 病巢가 퍼져있을 경우가 많다. 本例의 6例에서 耳漏가 나타났는데 이 中 5例에서 耳檢鏡上 急性 中耳炎의 所見을 보였으며 이 中 側頭骨侵犯이 3例에서 있었는데 頭蓋骨 X-線撮影上 發見되었다.

尿管症은 흔하지 않으나 X-線上 혹은 臨床적으로 腦下垂體나 視床下部浸潤의 證據없이 나타날 수도 있으며 部分的인 尿濃縮障礙의 경우가 많다. 本例에서 尿管症을 疑心할 만한 症狀(煩渴, 多尿)이 4例에서 發見되었으며 서서히 發生하여서 언제 시작하였는지 確實한 時期를 찾기 힘들었고 血清·尿의 osmolality 測定上 尿濃縮能은 1例에서만 完全消失되어 典型的인 尿管症結果를 보였고 나머지 例에서는 不完全하였는데 vasopressin에 依한 尿濃縮能의 還元은 全例에서 있었다. Avery(1957)에 依하면 夜間尿比重이 1.008로 低下되고 1日 水分攝取量이 5,000ml에 達한 例도 있었다. 尿管症의 發生機轉은 腦下垂體莖(pituitary stalk)이나 視床下部의 細胞浸潤 때문이라고 생각되고 있으나

本例에서는 터키키鞍부근에 X-線上 이와 關聯시킨 單 한 變化를 찾지 힘들었다.

眼球突出은 一側性 혹은 兩側性일 수 있고 視力障 碍를 가져오며 眼窩의 破壞의인 骨病變과 同伴되는 수가 많다. 本例에서 眼球突出은 3例가 있었으며 이 中 視力 障 碍가 1例에서 있었고 眼球壁의 破壞는 明瞭하지 않 았다. 眼球突出이 惡性腫瘍으로 생각되었던 1910年代 에는 眼球摘出術을 施行한 例도 있었으나(Avery, 1957) 本例에서는 prednisolone投與로 原狀으로 점차 還元되는 傾向이었다. 때로 顎骨病變가 齒牙周圍骨을 破壞해서 loose 혹은 floating teeth의 症狀을 나타내 기 도 한다.

그밖의 症狀으로 體重失調(failure to gain weight) 가 있는데 本例의 4例에서 體重이 同一年齡의 3 per centile以下였으며, 身長이 3 percentile以下인 경우는 3 例이었으나 發育은 全例에서 正常範圍이었다. Batson (1955)은 9例에서 發育과 成長에 대해서 遠隔調査를 해본 結果 6例에서 遲延되었는데 이 中 5例에서 尿崩 症이 있었다. 또한 이 疾患이 腸을 侵犯한 경우에 腸 吸收障 碍를 일으키기도 한다(Keeling, 1973). 發熱은 5例에서 있었는데 전부 抗生劑 投與後 下熱되었으나 感 炎의 證據를 찾기 어려웠고 血液培養上 菌을 同定도 할 수 없어서 發熱이 感炎때문인지 이 疾患 自體때문 인지는 確實하지 않다.

貧血이나 血小板減少等 血液學的異常은 病變가 廣範 圍하게 퍼졌을 때 나타나며 흔히 骨髓의 浸犯과 同 伴된다. 點狀出血과 臨床적으로 蒼白이 나타난 경우가 各各 9例, 8例로 末梢血液像의 變化는 表5와 같다. 다 른 報告에 비해 貧血이 많은 것은 本例에서는 Letterer-Siwe病의 患者比率이 많고 또 鐵不足貧血이 접치진 것 등이 理由로서 생각된다.

白血球數는 一般的으로 白血球增加가 出現할이 常例 이며 本例에서는 10,000/mm³以上이 7 例에서 나타났 고 白血球減少는 1例에서 있었으며 正常範圍를 보였다. Obermann(1961)은 1群; 0.6%, 2群; 41%, 3群; 50%에서 白血球增加를 보았다고 했으며 Sims (1977)는 43例中 21例로 本例와 비슷한 率을 보이고 있다. 本症候群에서는 組織內의 好酸球增殖은 자주 볼 수 있으나 末梢血液의 好酸球變動은 一定하게 增加되 지 않는다(Avery, 1957). 本例에서는 1例에서 末梢 白血球數의 9%가 好酸球이었으나 나머지는 전부 4% 以下이었다. 單球症도 흔히 보는 所見으로 알려져 있 는데 本例에서는 末梢白血球數의 8%以上の 單核球가 나타난 경우가 6例로 比較的 頻繁했으나 脂質含有單 核球가 觀察된 것은 한 例에서도 없었다.

血小板 100,000/mm³以下の 血小板減少는 6例에서 觀察되었는데 出血傾向과 이에 따른 貧血이 있었다. Obermann(1961)에 依하던 2群은 12%, 3群은 33% 에서, Sims(1977)는 29例中 3例에서 血小板減少를 報 告했으나 本例와의 差異는 앞에서 記述한 바와 같이 本例에서는 Letterer-Siwe病의 比率이 높은 것이 主된 理由라 생각된다.

本例에서는 低血色素와 血小板減少는 比例하는 傾向 이었지만 白血球上昇의 추세와는 關聯性을 찾아볼 수 없었고 汎血球減少症은 1例에 不過했다. 血液의 三成分異常은 骨髓의 網狀內皮細胞增殖과 機能低下로 因한 것 以外에 肥大된 肝 또는 脾에서의 血液成分 破壞도 한 原因으로 作用할 것이라 생각된다. 實際로 本例에 서 貧血이나 血小板減少症이 있는 14例에서 施行한 骨髓 穿刺所見上 組織球의 增加는 6例에서 있었으나 顯著하 지 않았고(總細胞數의 2.5%以下), 赤血球系와 巨大核 細胞系의 增殖이 各各 3例에서 輕하게 있어 組織球에 依 한 骨髓浸透가 血液像變化의 主된 原因이 아닌 것으로 推測되고 있다. 그림 2, 3은 本例의 血色素値와 肝肥 大, 脾肥大를 各各 比較해본 것이다. 血色素値와 肝肥 大는 關聯性을 찾기 어려웠으나($p > 0.05$), 血色素値와 脾肥大 사이에는 逆相關관계가 성립하였으며($r = -0.8$), 이는 統計學的으로도 有意하였다($p < 0.01$). 이는 本症候群에서 貧血과 血小板減少가 脾肥大에 依한 血 液成分의 破壞가 한 原因일 것이라는 事實을 뒷받침 해 주고 있다.

骨病變은 이 症候群의 經過도중 어딘 한 時期에서 나타나고 X-線上 初期에는 radiodense할 수 있으나 대 부분은 境界가 明瞭한 橢圓形 혹은 圓形의 骨稀薄을 나타낸다. 骨變化는 頭蓋骨, 肋骨, 骨盤, 肩胛骨같은 扁平骨에 가장 흔하게 오지만 四肢와 脊椎에도 올 수 있다. 頭蓋骨浸潤경우에 不規則的인 多室의 病變가 생 겨 所謂 地圖狀頭蓋骨(geographic skull)을 나타내기도 하며 組織腫脹形成으로 局所的인 膨潤을 만들기도 한 다. 그러나 頭蓋骨에 廣範圍한 病變이 있더라도 腦神經 麻痺, 全身痙攣, 多發性神經炎, 知能障 碍等은 거의 보 지 못하는 所見이다. 本例中 骨變化는 8例에서 發見되 었으며 頭蓋骨이 6例로 가장 많았고 이 中 5例가 全部 頭皮에서 觸知可能했으며 X-線上 骨稀薄 또는 缺損의 所見을 보였다.

肺侵犯이 全身의인 疾患의 한 樣像 혹은 肺에만 局 限된 病變으로 나타날 수 있다는 것은 잘 알려져있다 (Cruthirds, 1966). 本例에서는 肺浸潤을 나타내는 臨 床症狀인 呼吸急速, 呼吸困難, 青色症 等은 한 例에서 도 發見할 수 없었지만 X-線上 4例에서 異常所見을

보였다. 肺浸潤은 보통 coarse한 interstitial marking과 nodular density를 보여 所謂 'honey comb' 樣狀을 보이며(Avery, 1957) 骨病變이 廣範圍할 때만 肺病變이 發生한다는 主張도 있으나 Keats(1954) 등은 肺病變만 있는 例를 報告하기도 하였다.

Avery(1957)는 肺門部 淋巴腺 腫脹이 持續하다가 減어진 例를 記述하면서 纖維化와 肺性心가 올 수 있다고 했다.

免疫學的 檢査는 本例에서 施行하지 못했으나 文獻上 나타난 것으로는 Claman(1970) 등이 先天性風疹을 同伴한 例에서 dysgammaglobulinemia가 있었다고 報告하였다. Leiken 등은 6例의 患者에서 2例가 免疫學的 異常所見을 보였으나 治療後 正常으로 還元되었음을 報告하고 本疾患에서 나타날 수 있는 免疫異常은 惡性細胞의 浸潤에 依한 二次的인 現象이라고 하였다. 한편 Cederbaum(1974) 등은 Letterer-Siwe病으로 診斷받은 4例의 剖檢에서 胸腺形成不全과 未分化된 末梢림과 組織을 發見하고 'combined immunodeficiency'가 이 症候群과 類似하게 發病될 수 있다고 報告하였다.

本症候群의 病理學的 所見을 볼 때 組織變化는 一定하지 않으며 同一人에서도 部位에 따라 다르나 基本組織變化는 中等度の 蓄白한 細胞質을 가진 組織球의 增殖이다. 가끔 組織球가 融合되어 多核性巨大細胞를 形成하기도 하나 有絲分裂의 모양은 찾아볼 수 없고 때로 好酸球나 淋巴球, 形質細胞, 中性球가 觀察되기도 한다. 良性病巢는 好酸球와 組織球의 混合으로 이루어지며 polygonal한 組織球가 주로 sheet모양으로 나타나고 不明한 細胞膜과 syncytium形態를 만들기도 한다. 惡性病巢는 全體 網狀內皮系에 組織球만의 彌滿性浸潤을 보이며 比較的 明確한 細胞膜과 好鹽氣性의 細胞質을 가진다. 核은 자주 집히고 陷入된 核膜과 好鹽氣性인 凝結된 染色質을 가지며 多核性巨大細胞 好酸球壞死, 纖維化는 거의 보이지 않는다. 空胞化된 組織球에서 發見되는 sudanophilic物質은 本疾患에서 흔히 보는 所見이지만 特徵的인 것이 아니며 發病初期뿐만 아니라 後期에도 出現할 수 있는데 組織內의 cholesterol과 磷脂質의 增加를 反映하는 所見이다. 또 Cancilla(1967)는 Letterer-Siwe病의 肺, 骨, 皮膚組織의 電子顯微鏡上 組織球 안에서 皮膚의 Langerhan's 細胞에서의 것과 類似한 peculiar body를 報告하고 이 顆粒이 細胞膜에서 由來한 것이라고 記述하였으나 이것이 이 疾患의 特異한 所見이 아니라는 것이 알려졌다.

本症候群의 治療에 대한 特殊療法는 없으나 手術療法, X-線照射, 副腎皮質호르몬을 包含한 化學療法, 抗

生劑 등이 使用되어 왔다. eosinophilic granuloma같은 單獨 骨病巢인 경우에는 手術의 切除나 搔爬로, 혹은 300내지 600rad정도의 組織放射線 照射로 大部分 完治할 수 있다. 病巢의 位置 혹은 手術의 容易點 등이 手術 혹은 放射線療法를 結定하게 되는데 즉 眼窩骨膜周圍, 下顎骨, 乳頭突起部, 脊椎病巢나, 單純手術處置後의 再發에는 放射線療法이 더 有用하게 되나 尿崩症에서 尿濃縮能이나 皮膚疹 등은 反應하지 않는다고 알려져 있다. Biermann은 8名の 廣範圍한 本疾患 患者에서 cortisone과 抗生劑로서 좋은 結果를 얻었다고 報告했으나 治療에 依한 것인지 病巢의 自然退化인 것인지 判定하기 어렵다. 本症候群에 대한 化學療法의 判定에서 어려운 점으로 1) 臨床樣狀과 器官系侵犯의 多樣性 2) 明確한 診斷의 基準이 없는 점 3) 가끔 自然治癒가 있는 점 4) 病의 活性度가 時間에 따라 變하는 것 등이 있으나 Lahey(1962)는 年齡과 器官系侵犯數가 비슷한 두 群을 治療群과 非治療群으로 나누어 50% 生存率을 前者에서 18個月, 後者에서 4個月로 報告하고 있다. 彌滿性 本症候群에서 가장 좋은 藥劑製는 異見이 많으나 한가지 혹은 그 以上の 劑를 併用해서 病巢의 劇的인 減少, 皮膚疹의 消失, 下熱 등의 報告가 많은데 Avioli(1963)는 10名の 患者에 prednisolone 2~4mg/kg를 6~8週동안 投與하고 8~10週동안 서서히 減量하여 좋은 結果를 얻었다는 등 抗癌劑 使用 以前에는 steroid 혹은 ACTH가 利用되었으나 現在는 여러 種類의 抗癌劑로 代置되고 있다. 이 中 單一劑製로는 vinblastine이 가장 좋은 것으로 알려져 널리 使用되는데 Lahey(1975) 등은 約 80%의 反應率을 報告하고 있다. 現在 알려져 있는 複合藥劑製로는 vinblastine單獨療法(初回 0.15mg/kg靜注後 白血球數 3,000/mm³以下까지 每週 0.05mg/kg씩 增加) 혹은 prednisolone(每日 2mg/kg經口)+vincristine 혹은 6-MP(每日 2.5mg/kg經口)+prednisolone 등이 있다(Lahey, 1975). 最近 Southwest Cancer Study Group에서 나온 報告로는 vincristine (1.5~2mg/m²/wk), vinblastine(5~9.8mg/m²/wk)과 cyclophosphamide(2.5~5mg/kg/day)가 單一劑製로 使用할 때 비슷한 效果가 있었으며(Starling, 1972), prednisolone+M.T.X. (30mg/m² twice a week)가 prednisolone+vincristine보다 더 좋은 成績이 있었다는 報告도 있다. 治療에 잘 反應하지 않는 경우 最小限 12週를 使用해서 不完全寛解 또는 無反應時에 다른 處方으로 바꾸어야 하는데 一般的으로 처음보다 反應이 좋지 않다. 再發時에는 본래의 治療方法이 좋으며 治療前의 疾患期間과 治療에 대한 反應度와는 關聯성이 없다. 彌滿性疾患에서는 完全寛解後에

維持療法이 必須的인 것으로 여겨지고 있으며 維持療法의 期間은 1年 혹은 無限定의 期間을 主張하는 異見이 있으나 後者의 意見이 支配的인 것 같다(Vogel, 1972). 그러나 모든 化學療法 使用時에 그렇듯이 抗癌劑의 效果와 副作用을 比較해 가며 注意깊게 使用해야 할 것이다. 尿管症은 pitressin 筋肉注射나 vasopressin nasal spray를 使用해서 效果를 볼 수 있다. 本例에서는 入院時 9例에서 vincristine과 prednisolone으로, 5例에서 vinblastine과 prednisolone으로, 1例에서 cytoxan과 prednisolone으로 治療를 始作하였고 局限된 病巢를 가졌던 2例에서 放射線療法을 併行하였다. 이 中 入院時 死亡한 1例를 除外한 14例中 9例에서 2個月내지 5年 5個月동안 外來로 追跡觀察이 可能하였는데 大部分의 例에서 처음의 劑製로 完全寛解를 얻을 수 없었으며 2年以上 經過觀察된 4例에서 vinblastine과 6-MP 혹은 MTX로서 維持療法을 施行하였다.

治療에 따른 後遺症을 불테 Lahey(1975)는 平均 3年 9個月동안의 經過觀察中 83名의 患者에서 59名(71%)의 生存率과 生存者中 37名(63%)에서 後遺症을 찾아 볼 수 있었는데 低身長이 27%, 尿管症이 20%에서 남아 있었고, 그 外에 眼球突出, 肺纖維化, 肝硬化 등을 報告했으며 이 中 低身長은 成長호르몬 不足 때문이며 實際로 이 호르몬 投與로 좋은 反應을 보인다는 報告도 있다(Braunstein, 1972). 豫後의 指標로서 1) 發病時의 患者年齡 2) 理學的所見과 檢査結果로 나타난 病의 範圍, 3) 侵犯된 器官系의 部位 4) 侵犯된 器官의 正常機能維持與否와 組織標本의 病理學的 所見으로 나타난 治療에 대한 反應可能性 등이 알려지고 있다. 發病年齡이 어딘수록 豫後가 나빠져 특히 生後 6個月以內에 發病하면 極히 나쁘다. Lahey는 新生兒부터 17歲까지의 患者 69例를 分析하여 6個月 以下에서 70%의 死亡率에 反해 3才以後에는 死亡이 한 例도 없음을 報告했다(Lahey, 1962). 그러나 年齡自體가 豫後를 決定한다기 보다는 나이 어린 患兒일수록 더 廣範圍한 病變을 갖기 때문이라고 생각한다. Lucaya(1971)는 豫後 側定으로 Lahey가 試圖한 7가지 器官系(皮膚, 肝, 脾, 肺, 腦下垂體, 骨骼系, 造血系)의 侵犯與否에 두 器官系(입과腺, 中耳)의 異常與否를 追加하여 豫後側定에 相當히 좋은 價値를 가진다고 主張하였다. 本例에서는 3~4個의 器官系侵犯이 7例에서, 5~6個의 侵犯이 9例, 7個의 경우가 1例이었으나 患者들의 經過追跡이 제대로 되지 않아서 豫後와 聯關시킬 수가 없었다. Lahey는 33例의 患者에서 皮膚를 除外한 組織檢査에서 所謂 良性 혹은 惡性的 病巢有無(彌滿性 組織球浸潤은 不良한 豫後를 暗示하며 組織內 好酸球가 많으면 比較的

좋은 豫後를 가진다)와 肝, 肺, 造血器官의 機能異常即 肝은 總蛋白: 5.5gm/dl以下, Albumin: 2.5gm/dl以下, Bilirubin: 1.5mg/dl以上, 肺는 頻呼吸, 呼吸困難, 青色症, 氣胸 혹은 胸膜滲出, 그리고 造血器官은 血色素: 10gm/dl以下, 白血球數: 4,000/mm³以下, 多核球絕對數: 1,600/mm³以下, 血小板數: 10萬/mm³以下 등은 豫後와 比較해서 좋은 相關관계를 보았으며 侵犯된 器官의 數 보다는 그의 機能異常이 더 重要하다고 報告하였다(Lahey, 1975). 더우기 最近에 Karpas 등은 器官의 機能異常이 없는 14名의 患者에서 治療에 대한 反應이 良好하여 단지 1名의 死亡이 있었으나, 機能異常이 있는 26名의 患者에서는 不良하여 19名의 死亡을 報告하였다. 發病初期에는 經過를 豫測할 수 없으나 數個月이 지난 後에는 그 病變이 骨格에 局限될 것인지 다른 病巢의 前驅病變으로 나타난 것인지를 알 수 있다. 病巢가 局限되어 있는 경우(eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian病)에 自然治癒가 있을 것으로 생각되지만 實際로 이런 경우에도 治療를 받게 되므로 確實한 自然治癒率을 얻기 어렵다. Miller(1978)는 223例에서 全體의인 生存率을 70%라 했고, Lahey(1975)는 83例中 59名(71%)의 비슷한 生存率을 報告했으나, Obermann이 分類한 各群에 따라서 보면 顯著的한 差異가 있는 것을 알 수 있다.

結 論

1970年 1月부터 1980年 12月까지 滿 11年間에 걸쳐 서울大學校病院 小兒科에 入院해서 Histiocytosis 症候群으로 診斷되었던 17例를 對象으로 臨牀的 觀察을 하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 男女比는 12:5로 男子에서 優勢했다.
2. 全體 17例中 Hand-Schüller-Christian病이 3例, Letterer-Siwe病이 나머지 14例였는데 前者의 發病時 平均年齡은 1年 6個月, 診斷時 平均年齡은 3年 5個月이었으나, 後者의 平均年齡은 各各 10個月, 1年 2個月로서 Hand-Schüller-Christian病이 높은 年齡에서 發病됨을 알 수 있었다.
3. 가장 흔한 臨牀所見은 肝肥大, 脾肥大 그리고 咽과腺腫大이었다.
4. 侵犯된 器官 中 肝이 16例로 가장 많았으며, 器官數를 보면 5~6個의 器官系인 경우가 9例(53%), 3~4個인 경우가 7例(41%), 나머지 1例는 7個의 器官系가 侵犯되었었다.
5. 血液學的 所見에서 貧血(血色素; 10gm/dl以下)은 10例(59%)에서 있었으며, 白血球數는 一定하지 않았

고, 增加(10,000/mm³以上)가 7例(41%)에서 있었으며, 血小板減少(10萬/mm³以下)는 6例(35%)에서 있었다. 특히 血色素와 血小板數의 減少는 脾肥大와 相關관계가 있는 것으로 觀察되었다.

6. 肝酵素値의 上昇이 16例中 10例에서 있었는데, 上昇値와 肝肥大程度와의 關聯性은 없는 것으로 觀察되었다.

7. X-線檢査上 骨變化는 8例에서 發見되었는데 頭蓋骨이 6例(75%)로 가장 많았으며, 肺浸潤은 4例에서 있었다.

8. 骨髓穿刺 所見上 組織球의 浸潤現像을 가장 흔히 볼 수 있었으며 6例(43%)에서 있었다.

9. 組織檢査上 다소 蒼白한 細胞質을 가진 組織球의 增殖이 가장 흔한 所見이었다.

10. 總 17例中 1例는 入院治療 途中 敗血症으로 死亡했고 2例는 診斷만 받고 그냥 退院하였고, 5例는 化學療法를 받고 退院 後에는 전혀 追跡觀察이 안되었으리 5例는 退院後 1年미만의 觀察이 可能했는데 이 中 1例가 途中에 死亡하였다. 나머지 2年以上 觀察된 4例 中 2例에서 成長遲延, 3例에서 持續된 肝 및 脾腫大, 그리고 1例에서 尿崩症 等の 後遺症이 있었다.

—ABSTRACT—

A Clinical Study on Histiocytosis Syndrome

Young Yull Koh, Soon Ung Kang, Chong Guk Lee, Jung Yeun Choi, Hyo Seop Ahn and Chang Yee Hong

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University.

We made a clinical study of 17 cases of Histiocytosis syndrome who had been admitted to the Dept. of Ped. of S.N.U.H. from Jan. 1970 to Dec. 1980. Among 17 cases, 14 cases were classified as Letterer-Siwe disease (Group I) and 3 cases as Hand-Schüller-Christian disease (Group II).

The results obtained were as follows.

1. The sex incidence revealed male predominance with the ratio 12 : 5.

2. The mean age of symptom onset was 10 months in Group I, whereas 1 6/12 yrs in Group II. The mean age at diagnosis was 1 2/12 years in

Group I, whereas 3 3/12 years in Group II.

3. The common clinical signs at diagnosis were hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy.

4. The most common organ involved among 8 organ systems was liver, and the number of organ systems involved were 5-6 in 9 cases (53%), 3-4 in 7 cases (41%), and 7 in 1 case(6%).

5. The hematologic findings were as follows. 1) Anemia (Hb below 10gm/dl) was found in 10 cases (59%). 2) The leukocytes count was variable, but leukocytosis was found in 7 cases (41%). 3) Thrombocytopenia (platelet count below 100,000/mm³) were common (35%). The hemoglobin level and platelet count were inversely related to the extent of splenomegaly.

6. Abnormal liver enzyme (GOT/GPT) level was found in 10 cases among 16 cases but the relationship of the extent of hepatomegaly and enzyme level was not found.

7. Bone changes on X-ray finding were revealed in 8 cases, of which the most common bone involved was skull (75%).

8. Bone marrow findings on aspirate were abnormal in 9 among 14 cases performed, of which the most common was histiocytic infiltration in 6 cases (43%).

9. The most common finding on tissue biopsy was foamy histiocytic proliferation.

10. Four cases were followed up with therapy through O.P.D. for more than 2 years. The responses totreatment were variable in terms of symptoms.

REFERENCES

- Abt, A.F. and Denholz, E.J.: *Letterer-Siwe's disease: Splenohepatomegaly associated with widespread hyperplasia of non-lipoid-storing macrophages: Discussion of so-called reticuloendotheliosis.* *Am. J. Dis. Child.*, 51:499, 1936.
- Avery, M.E.: *The course and prognosis of reticuloendotheliosis: A study of forty cases.* *Am. J. Med.*, 22: 636-652, 1957.
- Avioli, L.V. et al.: *Histiocytosis X(Schüller-Christian disease): A clinicopathological survey, review of ten patients and the results of prednisolone therapy.* *Me-*

- dicine*, 42:119, 1963.
- Batson, R. et al.: *Acute non-lipid disseminated reticuloendotheliosis*. *Am. J. Dis. Child.*, 90:323-343, 1955.
- Braunstein, G.D. et al.: *Pituitary function in Hand-Schüller-Christian disease*. *N.E.J.M.*, 286:1225, 1972.
- Cancilla, P.A. et al.: *Cutaneous lesions of Letterer-Siwe disease: Electron microscopic study*. *Cancer*, 20:1986-1991, 1967.
- Carlson, R.A. et al.: *Pulmonary involvement by Histiocytosis X in the pediatric age group*. *Mayo Clin. Proc.*, 51:542-547, 1976.
- Cederbaum, S.D. et al.: *Combined immunodeficiency presenting as the Letterer-Siwe syndrome*. *J. Ped.*, 85:466-471, 1974.
- 장영길, 홍용우, 이병훈, 최진영, 홍창희 : *Histiocytosis 중후군의 임상적관찰*. *소아과* 14:1-12, 1971.
- Chester, W. et al.: *Lipoid granulomatosis(Type, Hand-Schüller-Christian)*. *Report of a case*. *Arch. Path.*, 14:595-612, 1932.
- Claman, Henry, N. and Vinaisuvatte, J.H.: *Histiocytic reaction in dysgammaglobulinemia and congenital rubella*. *Ped.*, 46:89-96, 1970.
- Cruthirds, T.P. et al.: *Solitary primary eosinophilic granuloma of lung*. *J.A.M.A.*, 196:295-296, 1966.
- Ekert, H. et al.: *Histiocytosis X*. *Aust. Ped. J.*, 2: 139, 1966.
- Green, W.T. and Farber, S.: "Eosinophilic or solitary granuloma" of bone. *J. Bone. Joint. Surg.(Amer.)*, 24:499-526, 1942.
- Grosfeld, J.L.: *Portal hypertension in infants and children with histiocytosis X*. *Am. J. Surg.*, 131: 108-113, 1976.
- Hodgson, J.R., et al.: *Reticuloendotheliosis (Hand-Schüller-Christian)*. *Radiology*, 57:642-652, 1951.
- Jaffe, H.L. and Lichtenstein, L.: *Eosinophilic granuloma of bone: condition affecting one, several or many bones, but apparently limited to skeleton and representing mildest clinical expression of peculiar inflammatory histiocytosis also underlying Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease*. *Arch. Path.(Chicago)*, 37:99, 1944.
- Keats, T.E. and Crane, J.F.: *Cystic change of the lungs in Histiocytosis*. *Am. J. Dis. Child.*, 88:764-771, 1954.
- Keeling, J.W.: *Intestinal malabsorption in infants with histiocytosis X*. *Arch. Dis. Child.*, 48:350, 1973.
- Lahey, M.E.: *Prognosis in reticuloendotheliosis in children*. *J. Ped.*, 60:664-671, 1962.
- Lahey, M.E.: *Histiocytosis-comparison of three treatment regimens*. *J. Pediat.*, 87:179-183, 1975.
- Leikin, S. et al.: *Immunologic parameters in histiocytosis X*. *Cancer*, 32:796-802, 1973.
- Lichtenstein, L.: *Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity*. *Arch. Path.(Chicago)*, 56:84-102, 1953.
- Liebermann, P.H.: *Eosinophilic granuloma and related syndromes*. *Cecil textbook of medicine, Vol. II. 15th ed. Philadelphia, Saunders*, 1979. pp. 1848-1851.
- Lucays, J.: *Histiocytosis X*. *Am. J. Dis. Child.*, 121: 289-295, 1971.
- Miller, D.R.: *Familial reticuloendotheliosis: Concurrence of disease in five siblings*. *Pediatrics*, 38:986-995, 1966.
- Miller, D.R., Pearson, H.A., Baehner, R.L. and McMillan, C.W.: *Histiocytosis X and other monocytomacrophage disorders*. *Smith's Blood diseases of infancy and childhood. 4th ed., Saint Louis, Mosby*, 1978, pp. 663-671.
- Nezelof, C. et al.: *Disseminated histiocytosis X-analysis of prognostic factors based on a retrospective study of 50 cases*. *Cancer*, 44:1824-1838, 1979.
- Obermann, H.A.: *Idiopathic histiocytosis, a clinicopathologic study of 40 cases and review of literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease*. *Ped.*, 28:307-327, 1961.
- Reese, A.J.M. et al.: *Familial incidence of non-lipoid reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe disease)*. *Arch. Dis. Child.*, 26:578, 1951.
- Rowland, R.S.: *Xanthomatosis and the reticuloendothelial system*. *Arch. Intern. Med. (Chicago)*, 42: 611-674, 1928.
- Salmon, P.R. and Paulley, J.W.: *Eosinophilic granuloma of the gastrointestinal tract*. *Gut*, 8:8-14, 1967.

- Scott, H. et al.: *Familial opsonization defect associated with fatal infantile dermatitis, infections, and histiocytosis. Arch. Dis. Child.*, 50:311-317, 1975.
- Sims, D.J.: *Histiocytosis X: Follow up of 43 cases. Arch. Dis. Child.*, 52:433-440, 1977.
- Starling, K.A.: *Therapy of histiocytosis X with vincristine, vinblastine, and cyclophosphamide. Am. J. Dis. Child.*, 123:105-110, 1972.
- Vogel and Vogel: *Idiopathic histiocytosis. Seminars in Hematology*, 9:349, 1972.
- Wallgren, A.: *Systemic reticuloendothelial granuloma: non lipoid reticuloendotheliosis and Schüller-Christian disease. Am. J. Dis. Child.*, 60:471, 1940.