

## Histiocytosis X에 대한 임상적 연구

\* 연세대학교 의과대학 정형외과학교실

김남현\* · 오덕순\* · 김병수\*\*

= Abstract =

### Histiocytosis X : A Clinical Study

Nam Hyun Kim, M.D. and Deok Soon Oh, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Byoung Soo Kim, M.D.

Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea

Letterer-Siwe disease, Hand-Schüller-Christian disease and eosinophilic granuloma of the bone are merely different clinical expressions of one disease. Lichtenstein grouped these three clinical syndromes and proposed that this disease be termed histiocytosis X. This grouping was based on the histologic similarities and the possibility of transformation of one syndrome into another. The cause of histiocytosis X remains unknown. Histiocytosis X is a condition that presents single or multiple lesions, distributed in the soft tissue, lymph nodes, various organ and bones, especially in the areas of marked reticuloendothelial activity.

The authors reviewed the clinical findings, radiographs and the treatment of the twenty-six patients with histiocytosis X diagnosed on the base of pathologic findings at Severance Hospital, between January, 1971 and December, 1980. Among the twenty-six patients, twenty-one patients could be followed, ranging from one month to six years, with an average follow-up of 1.6 years. The results obtained were as follows:

1. There was a slight male predominance (61.6%). The age ranged from 2 months to 42 years (average 8.2 years). Sixty-five percents of patients were the child under 4 years of age.
2. Hand-Schüller-Christian disease (50%) was the most common form of this disease. Letterer-Siwe disease developed in the youngest (average 1.2 years) and eosinophilic granuloma in the eldest (average 20.4 years).
3. The common manifestations were hepatomegaly, skin rashes and anemia in Letterer-Siwe disease; palpable mass, pain and exophthalmos in Hand-Schüller-Christian disease; pain and mass in eosinophilic granuloma.
4. The common sites of the skeletal lesions were skull, spine and femur, etc.
5. The patients with single skeletal lesion improved regardless of the methods of treatment.
6. Vinblastine, methotrexate and/or prednisone were valuable agents for the multiply involved patients.
7. Prognosis was poor for the patients who were young at onset, or who had multiple systemic involvements, but in case only with skeletal involvement the prognosis was good. Eosinophilic granuloma is the most benign variant, while Letterer-Siwe disease is the most malignant type.

**Key Words:** Histiocytosis X, Letterer-Siwe disease, Hand-Schüller-Christian disease, Eosinophilic granuloma

#### I. 서 론

Histiocytosis X는 Hand-Schüller-Christian 병, Letterer-

Siwe 병 및 Eosinophilic granuloma 세 증후군을 통털어 일컫는 희귀한 질환이므로 이는 1953년 Lichtenstein<sup>34)</sup>이 병리 조직학적으로 병변의 기질이 histiocyte의 증식, 호

※ 본 논문은 1980년 제25차 추계 학술회에서 발표하였음. \* 연세 암센터

산구의 출현의 유사성, 이 질환의 한 유형에서 다른 유형으로의 이행 가능성 및 원인의 불확실성 등으로 인해 명명한 질환이다.

Histiocytosis X는 단독 또는 다발성 병변을 일으키는 데 골격계, 연부조직, 간장, 비장, 임파절 등 여러장기 특히 세망내피세포(reticuloendothelial cell)의 활성도가 높은 부위에 많이 나타난다. 주로 유아기, 소년기, 청년기에 나타나며 성인에서도 드물게 나타나는 이 질환은 임상증후도 다양하게 나타나고 그에 따른 질병의 진행과정 및 예후도 차이가 크다<sup>6,27,36</sup>). 치료방법도 여러가지 방법들이 있으나 전신적으로 파종된 형태의 질환에 대해서는 아주 만족스럽지는 못하다.

최근 우리나라에서도 수레가 발견되어 치료하여 좋은 결과를 얻었다는 보고들이 있었다<sup>1,2,3,4,5</sup>).

연세대학교 의과대학 정형외과학과 교실에서는 1971년 1월부터 1980년 12월까지 만 10년동안 본원에서 Histiocytosis X로 진단받은 환자 26명에 대해서 임상증후 및 치료방법을 분석하고 추후관찰이 가능했던 21명에 대해서 그 결과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## II. 증례분석

1971년 1월부터 1980년 12월까지 만 10년간 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에서 임상적으로 진단되고 병리 조직학적으로 Histiocytosis X로 확진을 받고 가료를 받은 환자 26명에 대해 임상기록, X-선 사진 및 병리소견을 토대로 하여 연령 및 성별분포, 질환의 유형에 분류 및 그에 따른 임상증상과 치료에 대해 검토하고 최소 1개월에서 최고 6년까지 추후관찰이 가능했던 21명에 대해 그 결과를 분석하였다.

진단은 골격계에만 침범한 14명에서는 X-선 사진 및 임상증상으로 진단하였고 확진은 골조직의 절제술, 소파술 또는 골생검으로 얻어진 표본에 의한 병리소견으로 하였으며 그 외에는 피부 조직검사(3예), 골수조직검사(8예), 장기조직검사(1예) 및 임상증상으로 진단하였다.

### 1. 성별 및 연령분포

전체 환자 26명중 남자가 16명(61.6%), 여자가 10명(38.4%)로 남자에서 많이 발생하였다. 연령분포는 2개월에서 42세사이(평균 8.2세)로 26명중 4세 이하가 17명(65.3%)으로 과반수가 주로 낮은 연령층에 발생하였다. 그리고 10세 미만이 18명(69.2%), 10세에서 20세까지가 5명(19.2%), 20세에서 45세 사이가 3명(11.5%)이었다(Fig. 1).

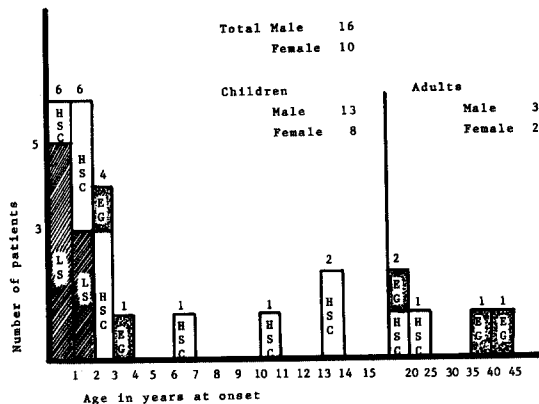


Fig. 1. Distribution of 26 patients by Age 1 Years.

### 2. 질환의 유형에 따른 발생빈도 및 연령분포

Letterer-Siwe 병이 8명(30.8%), Hand-Schüller-Christian 병이 13명(50%), Eosinophilic granuloma가 5명(19.2%)으로 Hand-Schüller-Christian 병이 가장 많았다. 그리고 각 유형에 따른 연령분포는 Letterer-Siwe 병이 2개월에서 2세(평균 1.2세), Hand-Schüller-Christian 병이 5개월에서 21세(평균 7.8세), Eosinophilic granuloma가 3년에서 42세(평균 20.4세)로 Letterer-Siwe 병이 가장 어린 연령에 발생하였고, Eosinophilic granuloma가 비교적 높은 연령에서 발생하였다(Table 1).

Table 1. Classification of conditions

Type	No. Patients	Age at Onset
Letterer-Siwe	8	2 mos.- 2 yrs. (1.2 yrs.)
Hand-Schüller-Christian	13	5 mos.-21 yrs. (7.8 yrs.)
Eosinophilic granuloma	5	3 yrs.-42 yrs. (20.4 yrs.)

### 3 임상증상 및 소견

내원 당시 임상증상 및 소견으로는 질환의 유형에 따라 형태가 달랐다. Letterer-Siwe 병에서는 피부발진 및 간비장증대가 8예씩(100%)으로 가장 많았고, 빈혈이 6예(75%), 감염증이 5예(62.5%), 설사가 4예(50%), 발열이 3예(37.5%), 임파선 증대, D.I.C.(disseminated intravascular coagulation)가 각각 2예(25%)씩 있었다. Hand-Schüller-Christian 병에서는 종물이 6예(46.2%)와 그 주위의 동통이 5예(38.5%)로 가장 많았고 임파선 증대와 간비장증대가 3예(23.1%)씩 있었고, 안구돌출

**Table 2.** Symptoms and Signs

Symptom & Sign	Letterer-Siwe	Hand-Schüller-Christian	Eosinophilic granuloma
Palpable mass	—	6	2
Pain	—	5	4
Skin rash	8	1	—
Enlarged lymph node	2	3	—
Otitis	—	1	—
Fever	3	2	—
Anemia	6	2	—
Diabetes insipidus	—	1	—
Exophthalmos	—	4	—
Hepatosplenomegaly	8	3	—
Diarrhea	4	1	1
Infection	5	1	—
D.I.C.	2	—	—

D.I.C. : Disseminated Intravascular Coagulation

이 4예(30.8%), 요붕증이 1예(7.7%) 있었으나 Hand-Schüller-Christian 병의 전형적인 3대 주증상인 두개골의 결손, 안구돌출 및 요붕증이 모두 동반된 예는 하나도 없었다. Eosinophilic granuloma에서는 병소부위의 동통이 4예(80%), 종물이 2예(40%)였으며 1예에서는 소화기장애로 내원했다가 우연히 두개골에 병변이 있음을 발견되었다(Table 2).

X-선 사진상 골격계에 병변을 나타낸 환자가 14명이었는데 그 중 10명에서는 단독으로 병소를 나타내었고, 4명에서 다발성으로 병소를 나타내었다. 단독병소들 중에서 두개골이 5예로 가장 많았고, 척추가 3예, 대퇴골, 골반이 각각 1예씩 있었다. 다발성 병소를 나타낸 환자 4명은 모두 Hand-Schüller-Christian 병으로 두개골, 대퇴

골, 척추, 상박골 순으로 많이 나타내었다(Table 3).

#### 4. 치 료

총 26명중 23명이 치료를 받았는데, 단독병소를 나타낸 환자 10명 중에서 수술적 가료를 받은 환자가 7명이었고, 수술적 가료에 방사선요법까지 받은 환자가 3명이었다. 다발성 병변을 나타낸 환자 13명중 Letterer-Siwe 병 8명에서는 모두 화학요법을 시행하였고, Hand-Schüller-Christian 병 5명에서는 수술적 가료를 받은 환자가 1명, 수술, 방사선요법 및 화학요법을 받은 환자가 1명, 방사선요법 및 화학요법을 받은 환자가 2명, 나머지 1명에서는 화학요법만을 시행하였다(Table 4).

화학요법은 Histiocytosis X 환자 26명중 12명(Hand-Schüller-Christian 병 4명, Letterer-Siwe 병 8명)에서 시행하였다. 화학요법제로는 prednisone, vinblastine, vincristine, Leukeran, methotrexate, antibiotics 등을 투여하였는데 prednisone은 40mg/m<sup>2</sup>을 매일 4주간 투여하고 호전이 보이면 감량하여 투여하였다. vinblastine은 첫주에 2.5mg/m<sup>2</sup>을 투여하고 매주 1.25mg/m<sup>2</sup>씩 증가시켜 투여하면서 백혈구를 조사하여 백혈구 수가 3,000/mm<sup>2</sup> 이하로 떨어지면 감량시키거나 1주 걸러서 투여하였다. vincristine은 매주 2mg/m<sup>2</sup>을 투여하였고 methotrexate는 30mg/m<sup>2</sup>을 1주일에 2번 투여하였다.

단독병소를 나타낸 Hand-Schüller-Christian 병 및 Eosinophilic granuloma 환자의 수술적 가료는 절제술, 소파술, 또는 소파술 및 골이식술을 시행하였고, 방사선요법은 1,200~2,000rad를 조사하였는데 3명에서만 두 방법을 병행하여 실시하였다(Table 5).

**Table 3.** Site of Skeletal Lesion

A. Solitary Lesion			
Site	Hand-Schüller-Christian	Eosinophilic granuloma	Total
Skull	2	3	5
Spine	2	1	3
Femur	—	1	1
Pelvis	1	—	1
B. Multiple Lesions in Hand-Schüller-Christian Disease (4 Patients)			
Skull (4)	Femur (3)	Spine (2)	Humerus (2)
Rib (1)	Pelvis (1)	Scapula (1)	Mandible (1)

**Table 4. Methods of Treatment**

Disease	Op.	Op. + X-ray	Op. + X-ray + Chemotherapy	X-ray + Chemotherapy	Chemotherapy
<b>Solitary Skeletal Lesion</b>					
Hand-Schüller-Christian	3	2	—	—	—
Eosinophilic granuloma	4	1	—	—	—
<b>Multiple Lesions</b>					
Letterer-Siwe	—	—	—	—	8
Hand-Schüller-Christian	1	—	1	2	1
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>9</b>

**Table 5. Solitary Skeletal Lesion (10 Patients)**

Patient	Age	Disgnosis	Site of lesion	Treatment
1	17 yrs.	E.G.	skull	excision X-ray (1,200 rad)
2	36 yrs.	E.G.	skull	excision
3	42 yrs.	E.G.	skull	excision
4	4 yrs.	E.G.	spine	curettage
5	3 yrs.	E.G.	femur	curettage
6	18 yrs.	H-S-C	skull	excision X-ray (2,000 rad)
7	3 yrs.	H-S-C	skull	excision
8	14 yrs.	H-S-C	spine	curettage bone graft
9	11 yrs.	H-S-C	spine	curettage bone graft
10	3 yrs.	H-S-C	pelvis	curettage X-ray (1,200 rad)

E.G. : Eosinophilic granuloma

H-S-C : Hand-Schüller-Christian disease

다발성 병변을 나타낸 Hand-Schüller-Christian 병 환자 5 명 중에서 피부 및 임파선을 침범한 1 명에서 절제술만을 시행하였고, 방사선요법은 3 명에서 600~1,500rad를 조사하였으며, 1 명에서 Leukeran을, 3 명에서 methotrexate를 prednisone과 같이 투여하였다 (Table 6).

Letterer-Siwe 병 8 명에서는 모두 화학요법을 시행하였는데 vinblastine 및 prednisone을 투여한 환자가 3명, vincristine 및 prednisone을 투여한 환자가 1 명, prednisone만 투여한 환자가 4 명이었다 (Table 7).

### III. 결 과

#### 1. 추구관찰기간

총 26명중 21명에서 최소 1 개월에서 최고 6 년(평균

**Table 6. Multiple Lesions in Hand-Schüller-Christian Disease (5 Patients)**

Patient	Age	Site of lesion	Treatment
11	5 mos.	skin, lymph nodes	excision
12	3 yrs.	skull, spine femur, humerus	curettage X-ray(1,500 rad) Leukeran
13	2 yrs.	skull, femur	biopsy X-ray (600 rad) methotrexate
14	7 yrs.	skull, spine femur, humerus rib, scapula pelvis, mandible	biopsy X-ray (palliative) prednisone methotrexate
15	2 yrs.	skull, skin liver, spleen lymph nodes	prednisone methotrexate antibiotics

1,6년)까지 추구관찰이 가능하였고, 이 중 6 명에서는 관찰도중(1년-6년)에서 탈락되었다.

#### 2. 치료 결과

치료의 판정은 자각적 및 타각적 증상이 없는 상태를 “양호”라 하였고, 동통, 간비장증대 등의 임상증상이 발병시 보다 감소된 상태를 “호전”, 더 증가된 상태를 “악화”라고 표현하였다.

치료 결과는 Letterer-Siwe 병에서 추구관찰이 가능했던 6 명 중에서 2 명이 호전되었고 3 명이 1 개월에서 18개월 사이에 사망하였고, 나머지 1 명은 3 개월이 지난 현재 병이 점점 진행되어가고 있었다.

Hand-Schuller-Christian 병에서는 10명중 6 명이 양호상태이며 3 명에서 호전을 보였고, 나머지 1 명은 6 개월 만에 재활성화되어 골격계에 광범위하게 침범하여 사망하였다.

Eosinophilic granuloma에서는 5 명이 모두 양호상태에

**Table 7. Multiple Lesions in Letterer-Siwe Disease (8 Patients)**

Patient	Age	Site of lesion	Treatment
16	1 mos.	skin, liver, spleen lung	prednisone vinblastine antibiotics
17	23 mos.	skeletal, skin liver, spleen	prednisone vinblastine antibiotics
18	1 yr.	skeletal, skin liver, spleen D.I.C.	prednisone vinblastine antibiotics
19	2 yrs.	skin, liver, spleen lymph nodes	prednisone vincristine
20	6 mos.	skeletal, skin liver, spleen	prednisone antibiotics
21	10 mos.	skin, liver, spleen lymph nodes	prednisone antibiotics
22	11 mos.	skeletal, skin liver, spleen D.I.C.	prednisone antibiotics
23	2 yrs.	skeletal, skin liver, spleen	prednisone antibiotics

D.I.C. : Disseminated Intravascular Coagulation  
있었다 (Table 8).

### 3. 치료제에 대한 효과

Letterer-Siwe 병 3 명에서 prednisone 과 vinblastine 을 투여하여 2 명에서 호전되었고 1 명은 D.I.C.(disseminated intravascular coagulation)로 1 개월 만에 사망하였다. Pre-

dnisone 과 vincristine 을 같이 투여한 1 명에서는 1 개월 만에 사망하였고, 4 명에서는 prednison 만을 단독으로 투여하였는데 이 중 추구관찰이 가능하였던 2 명중 1 명은 18개월 만에 사망하였고 1 명은 3 개월이 지난 현재 병이 점점 악화되어 가고 있었다 (Table 9).

**Table 9. Effect according to Chemotherapeutic Agents in Letterer-Siwe Disease**

Agent Status	Vinblastine Prednisone	Vincristine Prednisone	Prednisone
Improved	2	—	—
Worsened	—	—	1
Died	1	1	1
Total	3	1	2

Hand-Schüller-Christian 병에서는 골격계에 단독병소 또는 임파선 만을 침범한 예에서 수술적 가료 및 방사선 치료로 양호한 상태를 얻었고, 다발성 병변을 나타낸 예에서 재활성화된 1 예를 제외하고는 methotrexate, Leukeran 및 방사선요법이 효과가 있었다 (Table 10).

Eosinophilic granuloma에서는 골격계에 단독병소를 나타내었는데 절제술, 소파술 및 골이식술, 방사선요법 어느 방법이나 관계없이 모두 좋은 결과를 얻었다 (Table 11).

## IV. 고 찰

현재 Histiocytosis X 라고 불리워지는 본 질환은 1893

**Table 8. Effect of Treatment of Prognosis**

Status Disease	Well	Improved	Worsened	Died	Followed case
Letterer-Siwe	—	2	1	3	6/8
Hand-Schüller-Christian	6	3	—	1	10/13
Eosinophilic granuloma	4	1	—	—	5/5

\* Follow-up Periods : 1 mos.-6 yrs. (average 1.6 yrs.)

**Table 10. Effect according to Therapeutic Method in Hand-Schüller-Christian Disease**

Treatment Status	Op.	Op. + X-ray	Op. + X-ray Leukeran	X-ray Methotrexate	Prednisone Methotrexate
Well	4	2	—	—	—
Improved	—	—	1	1	1
Died	—	—	—	1	—
Total	4	2	1	2	1

**Table 11. Effect according to Therapeutic Method in Eosinophilic Granuloma**

Treatment Status	Excision	Curettage	Excision X-ray
Well	2	1	1
Improved	—	1	—
Died	—	—	—
Total	2	2	1

년 Hand<sup>25)</sup>가 3세 남아에서 요봉증, 간비장증대, 피하출혈반, 발육불량, 안구돌출 및 골의 파괴결손을 가진 한 임상증후군을 경험하고 결핵과 관계가 있을 것으로 본 것이 첫 보고이다. 그 이후 1920년 Christian<sup>15)</sup>은 5세된 여아에서 골결손, 안구돌출, 요봉증의 3대 주증상을 가진 1예를 보고하면서 요봉증은 뇌하수체 침윤에 속발된다고 하였으며, 1920년 Schüller<sup>40)</sup>는 이와 비슷한 2예를 보고하면서 제 1차성 뇌하수체 기능장애로 기인된다고 생각하여 Dysostosis hypophysaria라 하였다. 그리고 1924년 Letterer<sup>32)</sup>는 간비장증대, 빈혈 및 피부발진을 나타낸 유아 1예를 보고하고 aleukemic reticulosis라고 하였고, 1929년 Finzi<sup>20)</sup>가 처음 전두골에 eosinophilic granuloma가 생긴 예를 보고하였다.

그 후 1944년까지 Eosinophilic granuloma, Hand-Schüller-Christian 병 및 Letterer-Siwe 병이 병리조직학적 유사성 및 한 형태에서 다른 형태로의 이행가능성 때문에 동일질환의 다른 임상증후군으로써의 상관관계를 맺어왔다<sup>19, 24, 27)</sup>. 그래서 1953년 Lichtenstein<sup>34)</sup>은 3형태의 증후군을 통틀어 Histiocytosis X라고 일컫게 되었다. 본 저자의 연구에서도 2예에서 병리조직학상으로 Letterer-Siwe 병에서 Hand-Schüller-Christian 병으로 이행하는 소견을 보였으나 임상적 소견으로는 Hand-Schüller-Chris-

tian 병에 해당하여 Hand-Schüller-Christian 병으로 분류하였다.

본 질환의 원인에 대해서 Lichtenstein<sup>35)</sup> 및 Jaffe<sup>27)</sup>는 virus에 의한 감염으로 발생한다고 하였고 Fisher<sup>21)</sup>나 Green<sup>24)</sup> 등은 여러가지 원인균들이 국소 분비물에서 배양된다고 하였으나 Randolp 등<sup>26, 38)</sup>은 어떤 공통된 균을 발견하지는 못하였다고 하였다. 그외에도 종양설, 뇌하수체 기능부전설<sup>39)</sup>, 유전설<sup>22)</sup> 등이 있으나 아직도 원인이 불확실하다.

최근 면역학적인 면에서 많이 연구하고 있다<sup>16, 37, 46)</sup>. Cline<sup>16)</sup> 등은 Histiocyte 계열의 세포는 골수에서 전구세포인 단핵아세포와 전구단핵구세포에서 혈액내 단핵구세포를 거쳐 조직대식세포(tissue macrophage: immature "A" macrophage, mature "B" macrophage)로 분화해 가는데 이 과정에서 변형을 일으켜 증식이 억제되지 않아 악성화되는데 분화정도에 따라 임상적 질환의 유형이 다르게 나타난다고 하였고 (Table 12), Nezelof<sup>37)</sup> 등은 Histiocytosis X 세포에서 Ig G, Ig M의 수용체와 면역복합체에 대한 수용체 (C<sub>3</sub>)를 발견하고 Histiocytosis X 세포가 단핵식세포계에 속하는 세포군의 신생물의 일종이라고 시사했다.

문헌상에 나타난 성별분포는 여자보다 남자에 많은 것으로 나타났고 호발연령은 2세에서 4세의 소아기에 많으나 드물게는 성인 및 노년기에도 볼 수 있었다고 하며 특히 Letterer-Siwe 병에서는 3세이하에서 가장 많고 Eosinophilic granuloma에서는 유년기에 많으나 어느 연령에도 볼 수 있었다고 했다<sup>13, 14, 18, 26, 45)</sup>. 저자의 연구에서도 이들과 비슷한 양상을 볼 수 있었다. 호발부위는 Cheyne<sup>14)</sup>의 보고에 의하면 두개골, 대퇴골, 척추의 순으로 많았고 Ennis<sup>18)</sup>에 의하면 두개골, 대퇴골, 견갑골, 골반, 늑골 순으로 많았다. 본 연구에 나타난 결과는 Cheyne이 보고한 결과와 유사하게 나타났다.

Hand-Schüller-Christian 병의 3대 주증상인 두개골의 결

**Table 12. Malignant Histiocytic Disorders: Correlation between Clinical Syndrome and Differentiation of Proliferating Cells**

Predominant Cell	Clinical Disorder
Diseases with Little or Variable Cellular Differentiation	
Monoblast, promonocyte	Acute monocytic leukemia
Promonocyte, immature macrophage	Reticulum cell sarcoma (poorly differentiated)
Diseases with Moderate Cellular Differentiation	
Monocyte, immature macrophage	Letterer-Siwe disease (acute differentiated histiocytosis)
Immature macrophage	Histiocytic medullary reticulosis
Diseases with Well Differentiated Histiocytes	
Immature and mature macrophage	Hand-Schüller-Christian
Immature and mature macrophage	Eosinophilic granuloma
Immature and mature macrophage	Localized histiocytoma

손, 안구출혈, 요붕증에 함께 나타난 예는 극히 드물어 10% 이내 밖에 안되나 일단 나타나면 결정적으로 진단을 내릴 수 있다고 하였다<sup>6,27,45</sup>). 흔히 나타나는 증후는 골병변의 단독 증상, 간비장증대, 중물, 국소동통, 발열 및 빈혈 등이었고 안구출혈증이 나타난 예는 4예, 요붕증은 1예에서 있었으나 이 두가지가 동시에 나타난 예는 없었다. 그리고 안구출혈증 환자 4명에서 1명만이 치료후 감소되었다. 안구출혈증은 일측성 혹은 양측성으로 나타날 수 있으며 측두골의 유양돌기나 암상부에 변화가 있으며 대부분 일측성이라고 한다. 본 예들에서는 1예만이 양측성이었고 X-선 사진상 안와주위 부분에 병변이 나타난 예는 2예 뿐이었다. 요붕증은 뇌하수체나 시상하부의 침윤으로 속발되며 간혹 발병 초기에 발생하는 예도 있으나 통상 점차적으로 생긴다. Avery<sup>9</sup>)는 자기가 경험한 예에서 약 반수가 요붕증을 나타냈다고 하며 X-선 사진상 sella의 침윤은 소수에서 증명되었다고 했다 본 예에서는 요붕증은 있었으나 X-선 사진상 sella의 파괴는 없었다.

치료로서는 원인이 불확실하기 때문에 일정한 방법이 없으나 일반적으로 골병변부위의 X-선 조사, 항생제, anti-folic acid compounds, nitrogen mustard, corticosteroids, vincristine, vinblastine sulfate 및 외과적 절제, 소파술 등이 있다.

X-선 치료는 1930년 Sesman<sup>41</sup>)이 두개골 결손에 대하여 심부 X-선 조사로 효과가 있음을 보고한 데서 시작되었고 골결손이 있는 Eosinophilic granuloma와 Hand-Schüller-Christian 병에서는 효과적이고 Letterer-Siwe 병에서는 별로 호전되지 않는다고 하였다<sup>33</sup>). 그러나 본 연구에서는 단독으로 골격내에 침범이 있는 경우에서 X-선 치료에 관계없이 모두 호전되었다. 그러나 골격계 여러 곳에 병변을 나타낸 예에서는 X-선 치료가 효과가 있는 것으로 나타났다.

Bierman<sup>10,11</sup>)은 항생제로 Letterer-Siwe 병이 호전된다고 하였으나 그 결과는 다른 사람에 의해 확인되지는 않았다.

cortisone 치료에 대해서 Blahd<sup>12</sup>)는 Hand-Schüller-Christian 병에서 cortisone 투여로 결과가 애매하다고 보고하였으나 Karlen<sup>29</sup>), Cox<sup>17</sup>), Avioli<sup>7</sup>) 등은 Hand-Schüller-Christian 병이나 Letterer-Siwe 병에서 효과적이었다고 보고하였고 Bass<sup>8</sup>)는 5예의 치험례를 보고하면서 cortisone과 corticotropin (A.C.T.H.)이 세망내피질환(reticulo-endothelial disease)를 치료하는 것이 아니라 다른 치료제인 anti-folic-acid나 X-선 조사같은 다른 치료방법의 보조제로서 가치가 있다고 하였다.

Anti-folic acid는 다량의 corticosteroids와 같이 사용하여 좋은 결과를 나타낸 보고들이 많다<sup>17,22,28,33</sup>).

vinblastine sulfate는 처음으로 1963년 Beier<sup>9</sup>), 1964년 Sharp<sup>42</sup>) 및 1966년 Siegel<sup>43</sup>) 등이 치료에 사용하여 만족할 만한 결과를 얻었다고 보고하였다. 그 후 Starling<sup>44</sup>), Jones<sup>28</sup>), Lahey<sup>31</sup>)는 vinblastine, vincristine, prednisone, 6-MP, methotrexate 등을 단독 또는 조합으로 사용하여 비교분석하여 45-60%의 환자에서 모두 좋은 회복을 보였다고 한다.

본 연구에서는 3명에서 prednisone과 vinblastine을 투여했는데 2명이 호전되었고 1명은 발병당시 증상이 심하여 치료에도 불구하고 D.I.C.(disseminated intravascular coagulation)로 사망하였다. methotrexate를 쓴 3명에서는 2명이 호전되었고 1명은 처음에는 호전되는 듯 하였으나 골격계에 너무 광범위하게 침범되어 사망하였다. Prednisone만 쓴 예에서는 추궁관찰이 가능했던 3명중 2명이, 그리고 prednisone과 vincristine을 쓴 1명이 사망하였고 prednisone만 쓴 나머지 1명이 증상이 점점 진행되고 있었다. 항생제 투여는 12명중 8명에서 시행하였는데 치료결과에는 큰 영향을 미치지지는 못하였다.

Lahey<sup>30,31</sup>), Henderson<sup>26</sup>) 등은 예후가 환자의 연령과 밀접한 관계가 있지만 임상적으로 여러장기에의 침범과 조직학적 특징이 예후에 결정적인 요소가 된다고 했다. 질환의 임상적 과정은 나이에 따라 다양하여 어린 연령에서는 비골격계 침범이 빈번하고 연령이 높을수록 비골격계 침범은 줄어들고 골격계에 단독으로 생기는 경우가 많다. 그러므로 Letterer-Siwe 병은 주로 유아 또는 소년기에 나타나며 피부, 간장, 비장, 임파선, 폐장, 골 및 조혈계에 많이 침범하게 되기 때문에 아주 치명적이어서 Lahey<sup>30</sup>)는 3세 이내에 발병된 경우에서 50%의 치명율까지 보고했다. Eosinophilic granuloma는 주로 골격계에 단독병변을 나타내고 또 발병연령도 비교적 높기 때문에 예후가 좋다.

## V. 결 론

연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 1971년 1월부터 1980년 12월까지 10년 동안 임상적으로 진단되고 병리조직학적으로 Histiocytosis X로 확진된 환자 26명에 대하여 임상적으로 검토하고, 최소 1개월에서 최고 6년까지 추궁관찰이 가능했던 21명에 대해 그 결과를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 전체 환자 26명중 남자가 16명(61.6%)으로 다소 많았고, 연령분포는 최소 2개월에서 최고 42세(평균 8.2세)였고, 4세이하가 17명(65.3%)으로 반수 이상이 낮은 연령층에 발생하였다.

2. 질환의 유형별로 본 발생빈도는 Hand-Schüller-Christian 병이 50%로 가장 많았고, 연령분포는 Letterer-

Siwe 병이 가장 낮았고(평균 1.2 세), Eosinophilic granuloma 가 가장 높았다(평균 20.4 세).

3. 임상증상은 질환의 유형에 따라 달랐는데 Letterer-Siwe 병의 주증상은 간비장증대, 피부발진, 및 빈혈이었고, Hand-Schüller-Christian 병에서는 종물, 동통 및 안구 돌출증, Eosinophilic granuloma에서는 동통 및 종물이었다.

4. 골격계 호발부위는 두개골, 척추 및 대퇴골 순이었다.

5. 골격계에 단독병소를 나타낸 환자에서는 치료방법에 관계없이 모두 호전되었다.

6. 화학요법에 대해서는 prednisone 과 vinblastine 또는 methotrexate 를 투여한 환자에서 효과가 있었고 prednisone 만을 투여한 환자에서는 효과가 없었다.

7. 예후는 발병연령이 낮을 수록, 병변이 골격계 이외의 장기에까지 침범될수록 나빴고, 골격계에 단독 또는 소수 병변을 나타낸 경우 예후가 좋았다.

유형별로는 Letterer-Siwe 병이 가장 나빴고 Eosinophilic granuloma 가 가장 좋았다.

## REFERENCES

- 1) 김기홍, 박종수 : *Histiocytosis X* 대한의학협회지, Vol. 3-8:541, 1960.
- 2) 김임동, 김희순, 한영기 : *Hand-Schüller-Christian* 씨 병의 일례. 소아과, Vol. 9-3:177, 1966.
- 3) 김형석, 윤승호 : *Hand-Schüller-Christian* 씨 병 -  $Co^{60}$  isotope 조사 및 항생제 사용에 의한 치험 1례. 대한정형외과학회잡지, Vol. 6-3:283, 1971.
- 4) 김형순, 위각환 : *Hand-Schüller-Christian* 씨 병의 1 치험례. 대한정형외과학회잡지, Vol. 2-3:11, 1967.
- 5) 주정빈, 김진웅 : *Hand-Schüller-Christian* 씨 병의 치험례. 대한정형외과학회잡지, Vol. 3-4:57, 1968.
- 6) Avery, M.E., McAfee, J.A. and Guild, H.G. : *The Course and Prognosis of Reticuloendotheliosis (Eosinophilic Granuloma, Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease)*. *Am. J. Med.*, 22:636, 1957.
- 7) Avioli, L.V., Lasersohn, J.T. and Lopresti, J.M. : *Histiocytosis X (Schüller-Christian disease) — A clinico-pathological survey; review of ten patients and the results of prednisone therapy*. *Medicine*, 42:119, 1963.
- 8) Bass, M.H., Sapin, S.O. and Hode, H.L. : *Use of cortisone and corticotropine (ACTH) in treatment of reticuloendotheliosis in children*. *Am. J. Dis. Child.*, 85:393, 1953.
- 9) Beier, F.R., Thatcher, L.G., and Lahey, M.E. : *The treatment of reticuloendotheliosis with vinblastine sulfate*. *J. Pediatr.*, 63:1087, 1963.
- 10) Bierman, H.R. and Lanman, J.T. : *The ameliorative effect of antibiotics on non lipid reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe disease) in identical twins*. *J. Pediatr.*, 40:269, 1952.
- 11) Bierman, H.R. : *Appearance cure of Letterer-Siwe disease*. *J.A.M.A.*, 196:368, 1966.
- 12) Bland, W.H., Levy, M.B. and Bassett, S.H. : *A case of Hand-Schüller-Christian disease treated with cortisone*. *Am. Int. Med.*, 35:927, 1951.
- 13) Cecil, R.L. : *Textbook of medicine*, 11th Ed.: 1527, Saunders Co., Phila., 1975.
- 14) Cheyne, C. : *Histiocytosis X*, *J. Bone Joint Surg.*, 53-B:366, 1971.
- 15) Christian, H.A. : *Defect in membranous bones, Exophthalmos and Diabetes insipidus: An usual syndrome of dyspituitarism: a clinical study*. *Med. Clin. North. Amer.*, 3:849, 1920.
- 16) Cline, M.J. and Golde, D.W. : *A Review and Reevaluation of the Histiocytic Disorders*. *Am. J. Med.*, 55:49-60, 1973.
- 17) Cox, P.J.N. : *Letterer-Siwe disease treated with cortisone*. *Pro. Roy. Soc. Med.*, 46:278, 1953.
- 18) Ennis, J.T., Whitehouse, F.G. and Middlemiss, J.H. : *The radiology of the bone changes in histiocytosis X*. *Clin. Radiol.*, 24:212-220, 1973.
- 19) Farber, S.J. : *The nature of "Solitary or Eosinophilic Granuloma" of bone*. *Am. J. Path.*, 17:625-629, 1941.
- 20) Finzi, O. : *Mieloma con prevalenza delle cellule eosinofile, circoscritto all'osso frontale in un giovane di 15 anni*. *Mineva Med.*, 91:239-21, 1929.
- 21) Fisher, R.H. : *Multiple bone lesions of bone in Letterer-Siwe disease*. *J.B.J.S.*, 33-A:445, 1953.
- 22) Freud, P. : *Treatment of reticuloendotheliosis: use of corticosteroids and antifolic acid compounds*. *J.A.M.A.*, 175-2:106-109, 1961.
- 23) Frissel, E. : *Familial occurrence of histiocytosis*. *Clin. Genet.*, 11(3):163-170, 1977.
- 24) Green, W.T. and Farber, S.J. : *Eosinophilic or solitary granuloma of bone*. *J.B.J.S.*, 24:499-526, 1942.
- 25) Hand, A. : *Polyuria and Tuberculosis*. *Arch. Pediatr.*, 10:573-675, 1893.
- 26) Henderson, E.D., Hayles, A.B. and Dahlin, D.C. : *Histiocytosis X: A clinical study*. *Mayo, Clin. Proc.*,



- 42:88, 1967.
- 27) Jaffe, H.L. and Lichtenstein, L. : *Eosinophilic granuloma affecting one, several or many bones, but apparently limited to the skeleton, and representing the mildest clinical expression of the peculiar inflammatory histiocytosis also underlying Letterer-Siwe and Schüller-Christian disease.* Arch. Pathol., 37:99-118, 1944.
  - 28) Jones, B., lung, F. and Chevalier, L. : *Chemotherapy of Reticuloendotheliosis: Comparision of Methotrexate plus Prednisone vs. Vincristine plus Prednisone.* Cancer, 34:1011, 1974.
  - 29) Karlin, K.H. : *A case of Hand-Schüller-Christian disease treated with cortisone.* Acta. Pediat., 41:282, 1952.
  - 30) Lahey, M.E. : *Prognosis in reticuloendotheliosis in children.* J. Pediat., 60:664, 1962.
  - 31) Lahey, M.E. : *Histiocytosis X — Comparision of three treated regimens.* J. Pediat., 87-2: 179, 1975.
  - 32) Letterer, E. : *Aleukämische Retikuloze.* Frankfurt Ztschr. Path., 30:377-394, 1924.
  - 33) Levin, H. : *The use of cortisone in the treatment of reticuloendotheliosis.* J. Pedit., 46:531-538, 1955.
  - 34) Lichtenstein, L. : *Histiocytosis X. Integration of eoginophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease", and "Schüller-Christian disease" as related manifestations of a single nosologic entity.* A.M.A. Arch. Path., 56:84, 1953.
  - 35) Lichtenstein, L. : *Histiocytosis X (Eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease).* J.B.J.S., 46-A:76-90, 1954.
  - 36) Lichtenstein, L. : *Histiocytosis X (Eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease): Further observations of pathological and clinical importance.* J.B.J.S., 46-A:76, 1964.
  - 37) Nizelof, C. and Diebold, N. : *Ig surface receptors and erythrophagocytic activity of histiocytosis X cells in vitro.* J. Pathol., 122:105-113, 1977.
  - 38) Randolph, B., John, S. and Amos, C. : *Acute non lipid disseminated reticuloendotheliosis.* Amer. J. Dis. Child., 90:323-343, 1955.
  - 39) Rowland, R.S. : *Xanthomatosis and the Reticuloendothelial system.* Arch. Int. Med., 42:611-674, 1928.
  - 40) Schüller, A. : *Dysostosis Hypophysaria.* Brit. J. Radiol., 31:156, 1926.
  - 41) Sesman, M.C. : *Xanthomatosis (Schüller disease: Christian syndrome).* Am. J. Roentgenol. and Rad. Therapy, 23:581-597, 1930.
  - 42) Sharp, H., White, J.G. and Krivit, W. : *Histiocytosis X treated with vinblastine sulfate.* Cancer Chemother. Rep., 39:53, 1964.
  - 43) Siegel, S. and Coltman, C.A. : *Histiocytosis X: Response to vinblastine sulfate.* J.A.M.A., 197:403, 1966.
  - 44) Starling, K.A. and Donald, M.H. : *Therapy of Histiocytosis X with Vincristine, Vinblastine and Cyclophosphamide.* Am. J. Dis. Child., 123:105, 1972.
  - 45) Talbot, M.L. : *Histiocytosis X.* American Surgeon, 89-96, Feb., 1974.
  - 46) Thommesen, P. : *Histiocytosis X. IV-immunologic response assessed by lymphocyte transformation test.* Acta. Radiol. Oncol. Radiation Phy. Biol., 1(6):524, 1978.

## Histioeytosis X에 대한 토론

토론자 : 계명의대 정형외과학교실...강 창 수

10년동안 Histioeytosis X 26명을 대상으로 진단과 치료면을 분석 검토하고 그중 원적 관찰이 가능하였든 21명에 대하여 결과 분석하였는데 좋은 논문이라고 생각합니다.

니다. 그중에서도 임상에서 보기에 힘들고, 또 진단하기에도 힘드는 Lettler-Siwe Disease가 8에 있었다고 하는 것은 많은 종예수라고 생각합니다.

앞으로 각 entity에 대한 뚜렷한 연구 목적을 설정해서 훌륭한 결과를 계속 발표하여 주시면 고맙겠습니다.