

症 例

“Hand-Schüller-Christian's disease” の一症例

梶 川 博・元 持 雅 男

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：半田 肇教授）

〔原稿受付 昭和41年10月15日〕

A Case Report of “Hand-Schüller-Christian's disease”

by

HIROSHI KAJIKAWA and MASAO MOTOMOCHI

From the Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. HAJIME HANDA)

A two-year-old boy was admitted with the complaints of long-standing otorrhoea, edematous swelling of face and gait disturbance (Fig. 1). Systemic bone survey revealed disseminated osteolytic lesions in the skull, iliac bone, ribs and scapula (Fig. 2, 3, 4, 5). Chronic disseminated histiocytosis X (Hand-Schüller-Christian's disease) was differentiated from leukemia or other types of histiocytosis X by bone biopsy (Fig. 9, 10), bone marrow (Table 2) and other laboratory findings.

Combined therapy of Co-irradiation, steroids and antibiotics improved both clinical symptoms and laboratory findings significantly.

緒 言

1893年、Hand が “Hypopituitarism” の一型として報告して以来、Rowland 等によつて、Gaucher's disease, Niemann-Pick's disease と共に primary lipid metabolic disorders として一括されていた時代もあつたが、その後、大部分の症例に hypercholesterinemia の認められないこと、及び reticuloendothelial system の細胞の増殖が主体をなすこと等から lipid deposit は granuloma 形成後の intracellular metabolic disorder による secondary のものであるとされるに至り、他に類似せる臨床症状及び病理像を呈する Eosinophilic granuloma 及び Abt-Letterer-Siwe's disease を総括して Reticuloendotheliosis という entity が付された (Wallgren)。また

最近ではこれら3疾患は、同じ pathogenesis を有し、単に stage の違いもしくは variation であり、移行型もあるとされ、その上、疾患を特徴づける細胞が、疑いもなく reticuloendothelium に由来するものであるけれども、明らかに differentiate した Histiocyte であることから、Histiocytosis X という名称が一般的になつてきている。最近、我々の教室で広汎な頭蓋骨欠損、軽度の眼球突出、慢性中耳炎を主体とし、全身の骨欠損を認める Histiocytosis X のうちで chronic type である Hand-Schüller-Christian's disease の症例を経験したので報告する。

Case

K. K., 男 2才3ヵ月。

約1年前（1才3ヵ月）、左臀部が少し腫れて痛が

る様子であつたが大きくなる傾向がないので放置されていた。1年9ヶ月しても一人歩きできないので整形外科受診の結果、左寛骨のほぼ中心部に radiolucent area を指摘され、昨年12月(半年前)、同部の curettment をうけ組織診断の結果、Xanthomatosis を疑われた。

同時にその頃より左側の otalgia と otorrhea を来し始め耳鼻科の治療を続けていたが難治性で、来年4月頃左眼周囲、側頭部に著明な腫脹と発赤を来し acute mastoiditis with sinus thrombosis の疑いで本年5月、本院耳鼻科に入院。Mastoid 蜂窩と外耳道との間に fistula が証明され、治療により急性症状は消滅したが、X-ray 検査で Skull Base を中心に広汎な骨欠損を見出し、systemic disorder の疑いがもたれ、脳神経外科にて更に精査すべく送られてきた。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：正常産、生下時体重3400 g。1年3ヵ月麻疹に罹患。

現症及び経過：体重10kg、身長81.5cm、頭囲47.5cm、胸囲47cmで平均よりやや下まわる程度で、独歩不能をのぞいて特に发育障害は認められないが、Fig. 1 に示す如く、耳鼻科治療で著明に腫脹は減退しているがなお両側の前頭～側頭にかけて浮腫状である、眼球は exophthalmos 様で、特に左眼周囲は膨隆し、黄褐色の滲出液貯溜あり、それまで隔日に穿刺をくり返していた。性状は耳漏のそれと同質で菌検査でも共に Gram negative bacilli である Rettgellera を検出している。皮膚は汗疹著明であるが、異状所見を認めず、腋窩及び両側そけい部に米粒大のリンパ腺を2～3個触れる。腹部膨隆なく肝脾も触知し得ず。神経学的には、脳圧亢進症状なく運動知覚異常なし。

正常範囲、独歩は不能であるが股関節に開排制限な

く臀部に圧痛もないようである。耳鼻科的には最初認めたような多量の滲出液はごく少量となり、Fistula も granulation でふさがりつつあり、眼科的には眼底異常なく角膜も正常、但し左眼におそらく外転神経不全麻痺のためと思われる軽度の潜在性斜視を認める。

一般検血では Table 1 の如くで、鉄欠乏性型貧血の傾向を認めるが特に異常所見なく、出血傾向もない。白血球数の多いのは前述の炎症のためと思われる。腸骨稜より採取せる骨髓像は Table 2 に示す如く Erythroid が少しく hypoplastic である以外は特に異常なく、leukemia の所見はないがまた積極的に histiocytosis を支持する所見も認め得ない。その他の検査では Table 3 の如くで、血中 cholesterol の高値を除いて異常なく、肝機能、alkaline phosphatase, acid phosphatase も正常範囲である。また、尿量尿比重ともに Diabetes insipidus の所見なし。但し、脊髄圧は挿管全身麻酔下に行われたが明らかに高い。

X-ray 検査では Fig. 2, 3, 4 に示す如く、トルコ鞍を中心に眼窩及び前中後頭蓋窩殆ど全体と両側側頭部にかけて広汎な骨破壊像と、右第2～第4肋骨、左肩甲骨、左寛骨に osteolytic な変化を認める (Fig. 5)。寛骨の所見は半年前と比べ殆ど変化を認めない。

脳血管写 (Fig. 6, 7) 及び脳気脳写 (Fig. 8) では脳圧亢進及び Hydrocephalus の所見なし。左側頭で行つた biopsy では、骨は正常の硬さ及び厚さを失ひ膜様癭痕様で容易にメスで切り取れ、dura はほぼ intact であつたが柔い黄赤褐色の組織が約1cmの厚さにわたつて extradural space を占め、これの組織所見は (Fig. 9) に示す如く著明な eosinophilic reaction 及び histiocyte の増殖を認め、ところどころに giant cell 及び Sudan III による脂肪染色陽性の foam cell 状の細胞を認めた。この所見は、整形外科にて半年前寛骨の curettment を行つたときの組織像 (Fig. 10) と全く同一であつた。以上臨床像及び病理像を総合して Histiocytosis X、しかも chronic disseminated type 即ち Hand-Schüller-Christian's disease と診断し直ちにトルコ鞍を中心に1日100r. 相当のCo照射と steroid 療法を開始し更に antibiotics 投与を強化した。頭部の腫脹は照射3～4日目に早くも著明に減退し始め骨欠損の輪廓が明瞭に判明するほどになつた (Fig. 11)。2週間後小児科に転科し、前記治療を続けると共に Co 照射線量総量 2500 r. を終わり、約1ヵ月後軽快退院して以来、steroid の維持量を外来投薬して観察しているが3ヵ月後の現在、独歩可能となり、炎症所見も完全に消滅し



Fig. 1 Before therapy. Note the edematous face and exophthalmic swelling.

Table 1 Hematological Findings

	8/Dec. '65	16/May '66	4/June '66	29/June '66
RBC ($\times 10^4$)	479	411	478	554
Hb (%)	64	52		90
Ht (%)			32	38
WBC	20700	16000	18100	8700
Stab. (%)	9	2	8	13
Seg. (%)	27	40	32	43
Mono. (%)	4	7	3	14
Lymph. (%)	60	51	54	26
Reticulo. (%)		64	52	
Thrombocyte ($\times 10^4$)		23.5		26.2
Bleeding time (min.)	6	7	5.5	4
coagulation time (min.)		9	10.5	11
Prothrombin time (sec.)		17.6	15.2	17.9
Resistance of capillary vessel.				100mmHg (both arms)

Table 2 Hemomyelogram (Rohr)

	Normal (%)	Patient (%)
Proerythroblast	0.01-1.9	1.2
Macroblast	2.0-10.0	4.4
Orthochrom		0.8
Polychrom		2.0
Basophil		1.6
Normoblast	10.0-25.0	6.8
Orthochrom		1.6
Polychrom		4.4
Basophil		0.8
Myeloblast	1.2-1.7	4.4
Promyelocyte	1.1-3.8	3.2
Myelocyte		
Neutrophil	10.0-17.0	2.8
Eosinophil	0.5-1.7	
Basophil	0.05-0.18	
Mctamycocyte		
Neutrophil	2.0-18.0	13.2
Eosinophil	0.4-1.0	0.4
Basophil		
Neutrophil Leucocyte	28.0-50.0	36.0
I		30.4
II		4.8
III		0.8
IV		
Eosinophil Leucocyte	1.0-3.0	0.8
Basophil Leucocyte	0.1-0.5	

Monocyte	1.0-2.0	1.2
immature		
mature		1.2
Lymphocyte	10.0-15.0	25.6
large		18.8
small		6.8
Plasma cell	0.5-2.0	1.2
Reticuloendothelial cell	1.0-2.0	—
Megakaryocyte	0.1-1.0	—
Mitosis		
Vasoule		
Nuclear Shadow		12/500
Toxic granule		—
Nucleated cells	$31 \times 10^4/\text{mm}^3$	
E/M ratio	Ca. 3/20	

Table 3 Other Laboratory Findings on Admission

Cholesterol	270 mg/dl
Total protein	6.8 g/dl
A/G ratio.	1.16
CRP	(+++)
Na	139
K	4.8
Ca	4.8
Cl	100
Alkaline phosphatase	11.3
Acid phosphatase	2.73
GOT	23
GPT	13
Co-reaction	2

Cd-reaction	8
BSP	0%/30 min.
TTT	3
Blood sugar	103 mg/dl
Urine	
general	within normal limits
Amount	300-600 ml/day
S. G.	1010-1016
17 KS	1.0 mg/day
17 OHCS (free)	0.16 mg/day
(total)	0.93 mg/day
Spinal tap (under general anesthesia)	
pressure	270-250 (mmH ₂ O)
	(- 10cc)
macroscopic	Watery clear
Pandy	(+)
Nonne-Appelt	(-)
Protein	105 mg/dl
Sugar	65 mg/dl
Cl	123 mEq/l



Fig. 3 Plain skull film. Lateral view. same finding on both sides.

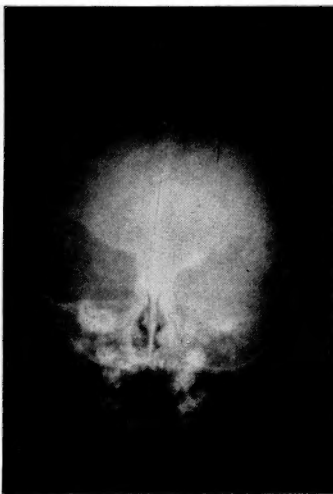


Fig. 2 Plain skull film. P-A view.
Osteolytic destruction of orbits.

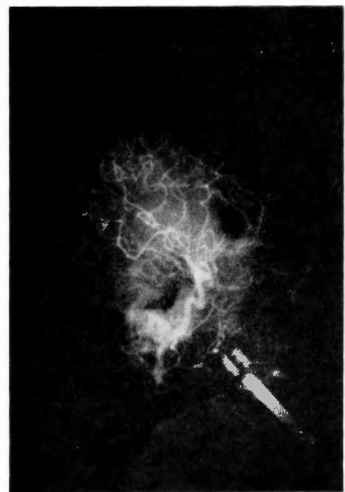


Fig. 7 CAG & PEG. Lateral view.
Within normal limits.

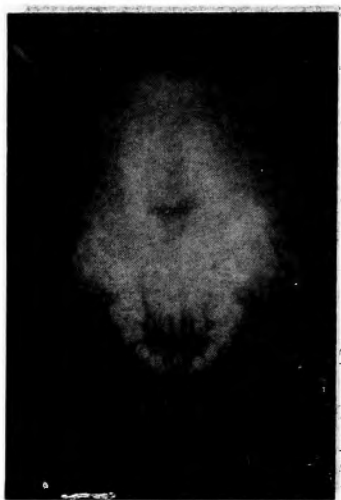


Fig. 4 Plain skull film. Axial view. Note the osteolytic change of almost entire basis.



Fig. 6 CAG & PEG. A-P view. Within normal limits.

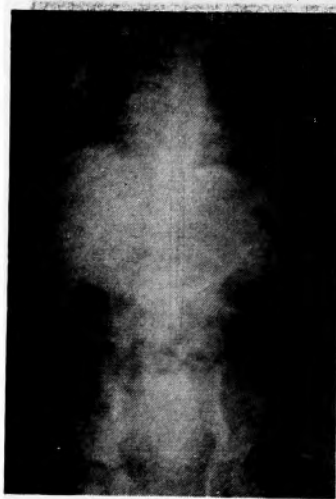


Fig. 5 Systemic bone survey. Note the osteolytic lesion in left iliac bone, right II-IV ribs and left scapula.

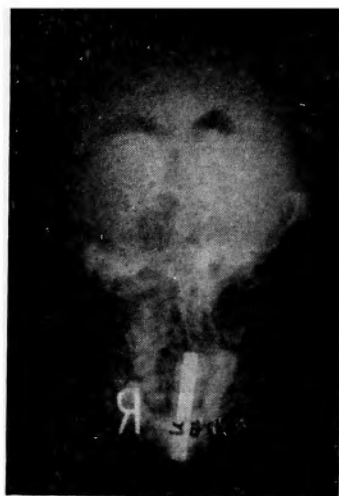


Fig. 8 PEG. P-A view. No abnormal findings.

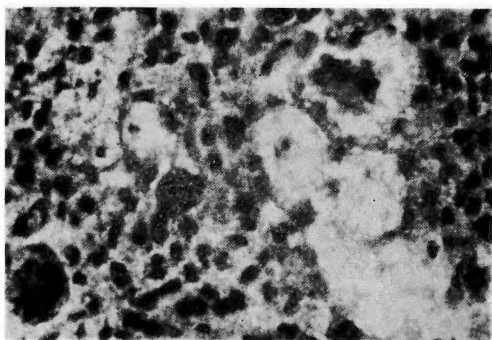


Fig. 9 Histological picture of extradural tissue. Note the eosinophilic reaction, giant cell and lipid (Sudan III stain positive) laden "foam cell"

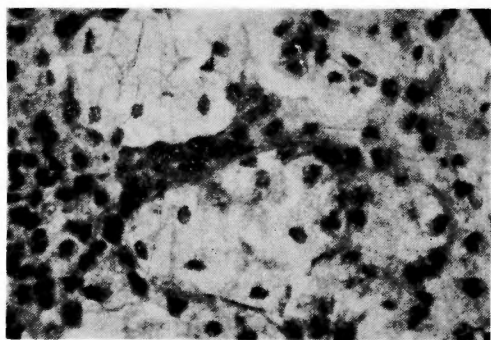


Fig. 10 Histological picture of "xanthomatous" tissue of left iliac bone. Note the same findings as demonstrated in Fig. 9.

ている。なお、体温は全経過を通じて無熱状態であった。

考 案

現在 Histiocytosis X という pathological entity の下に、3つの疾患が含まれているが、ここに至るまで多くの病名が付されてきた。主なものは lipoid metabolic disorder という考えから、Xanthomatosis また腫瘍との鑑別を主体とした Reticulo-endotheliosis (systemic, aleukemic) とが主なものであった。前者は以前同類疾患と見なされていた Gaucher's disease, Niemann-Pick's disease とは明らかに pathogenesis を異にすることから Xanthomatosis という名はむしろ不適当だとされるようになり、後者も緒言において述べたような理由から次第に Histiocytosis X という名称が一般的になってきている。いずれにしても、pathogenesis は腫瘍よりも infection origin による inflammatory granulation

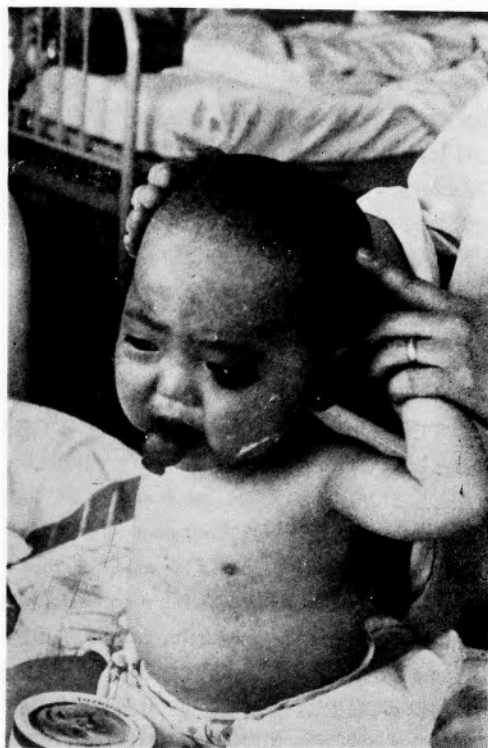


Fig. 11 One week after starting therapy. Note the marked decrease of edematous swelling.

(histiocytosis) であるとされ pathology も、eosinophilic reaction を伴うことも伴わないこともあるが granuloma であるという見解を支持するものである。組織像は 1) reticulo-histiocyte の増殖を認める増殖期、2) それに eosinophilic cell 及び multinucleated giant cell の出現と血管及び結合組織の増殖を来す肉芽腫期、3) foam cell の出現をみる Xanthoma 期、4) fibrosis の著明な治癒期の4段階にわけると Eosinophilic granuloma は 1) 2) に、Hand-Schüller-Christian's disease は 3) 4) に相当し、Abt-Letterer-Siwe's disease は主として 1) 2) であるが、もつとも重篤で急性もしくは亜急性に経過し prognosis が悪いといわれる。しかし各期は厳密にわけるとは実際には無理で、多くの症例に各期が混在し種々の移行型が認められる。三者とも遺伝関係は認められないが、主として、10才までの小児に好発するが、かなりの頻度に青少年及び成人にもみられる。以下個々について簡単にまとめてみると、

- I) Eosinophilic granuloma of bone (Histiocytosis X localized in bone)

最も mild で prognosis の良い型でありどの骨にも発生し、1 : ~数個の特有な discrete, oval-round な osteolytic lesion (punched out) を作る。若年者に多いが特に age incidence はない。症状はあつたとしても local lesion に関連したもので、extraskeletal には障害を及ぼさず curettment あるいは照射療法がしばしば奏効する。

II) Abt-Letterer-Siwe's disease (acute or subacute disseminated histiocytosis X, non-lipid reticuloendotheliosis)

Siwe が記載した時は pathological entity ではなく clinical syndrome としてであつて、これはこの疾患によつてでもまた neoplastic reticulosis によつてでも生じるとし、Letterer の報告でも aleukemic reticulosis の一型としてであつた。実際に neoplastic との鑑別は臨床症状からは殆んど不可能で soft tissue あるいは bone lesion の biopsy が必要で、例えば mucocutaneous lesion や、腫大したリンパ腺組織が histiocytosis の像を示し、bone marrow でも neoplastic growth を示さないということがあればこの疾患であるといえる。大部分は幼少年に発生し、消耗性疾患で肝脾の腫大、及び全身のリンパ腺腫脹、出血傾向、進行性貧血、皮膚粘膜症状即ち明瞭な黄褐色の丘斑で赤色暈と黄色中心を有するもの等々が揃えば診断は確実である。特に malignant という言葉が用いられるが、これは経過が早く prognosis が悪いことから neoplastic であるという意味ではない。また non-lipid といわれるのも経過が早く lipid deposit を来す前に死亡する症例が多い故であるといわれている。

III) Hand-Schüller-Christian's disease (chronic disseminated histiocytosis X)

緒言で述べたように primary disorder of lipid metabolism という考えは現在では棄てられている。好発年齢はやはり幼少年であるが、70才の老人の報告例もある。膜様骨の中心部の欠損、特にskullではトルコ鞍を中心に特有な geographic pattern の欠損を来し、Diabetes insipidus, Exophthalmos と共に Trias といわれているが、その他 reticuloendothelial system の組織の肥大に加えて、どの organ をも侵しうるとされるが症例によつて臨床症状も著しく異なり、前記 Trias でも完全に揃うのは10%もないといわれている。Pituitary-hypothalamus system が侵されると、Diabetes insipidus 以外に種々の dysfunction の症状が表われる。眼球突出は眼窩骨及び retroorbital fat が侵されるためで強度

になると、蛙眼 (tête de grenouille) といわれる状態となる。内耳及び中耳の破壊に感染が加わつて otorrhea を来すが、極めて難治性で発見の糸口になることが多い。Initial pathological picture は本質的には inflammatory granuloma であり、fibrosis や lipophage cell (cholesterol-lading foam cell) は二次的な現象であるといわれる。Prognosis は以前に考えられていたほど悪くはないが、irradiation, ACTH, steroid, antibiotics, antineoplastic agent 等々のうち、治療法もまだ確立されたものがなく症例によつては、これらのうちどれかがあるいは combined でかなり奏効するものがあるという状態である。

本症例は最初歩行障害で整形外科で、次いで慢性中耳炎で耳鼻科で治療を受けていたが急性症状を欠き、しかも難治性であることから systemic bone survey を行うに及んで、著明な頭蓋骨欠損を始め、寛骨、肋骨、肩甲骨に同様に osteolytic lesion を見出し、直ちに bone marrow 及び skull の biopsy を行い組織学的に検索した結果 histiocytosis の診断をなし得、しかも以前行つた寛骨の組織と全く同一所見であることから disseminated type であることが判明した。Cholesterol か否かは決定し得なかつたが Sudan III による脂肪染色陽性ということ及び臨床症状から chronic type 即ち Hand-Schüller-Christian's disease を診断し、トルコ鞍を中心にCo照射療法と全身的に steroid 及び antibiotics を投与し経過を追つたが、頭部の腫脹は照射数回にして早くも著明に減退し、次いで炎症も消褪し、独歩も可能となつた。現在 steroid の維持量を投与中であるが特変なく prognosis は悪いとは思えないがなお外来にて経過観察中である。

結 語

慢性中耳炎及び歩行障害を主訴とした2才の男児にみられた著明な頭蓋骨欠損を始めとした全身の骨破壊像に軽度の眼球突出及び貧血像を呈した Hand-Schüller-Christian's disease の症例を報告し、合わせて Histiocytosis X について文献的考察を試みた。

Reference

- 1) Atkinson, F.R.B. : Schüller-Christian's disease. Brit. J. Dis. Child, 34 : 28, 1937.
- 2) Avery, Mary, Ellen, McAfee, J. G. and Cuild, Harriet G. : The course and prognosis of reticuloendotheliosis (Eosinophilic Granuloma,

- Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease) *Am. J. Med.*, **22** : 636, 1957.
- 3) Baker, W. J., Houghton, J. D., Wissing, E., and Betts, R. H. : Eosinophilic granuloma. *New England J. Med.* **238** : 626, 1948.
 - 4) Baker, A. B. : *Clinical Neurology*. Second Edition, Harper & Row, New York, Evanston, London.
 - 5) Christian, H. A. : Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus, contributions to medical and biological research, New York, Hoeber, 1919, Vol. 1.
 - 6) Holm, J. F., Teilum, G., and Christensen, E., and Betts, R. H. : Eosinophilic granuloma, Hand-Schüller-Christian Disease. *Acta med. scandinav.* **118** : 292, 1944.
 - 7) Horsfall, F. L., and Smith, W. H. : Schüller-Christian syndrome : lipoidgranulomatosis with defects in the bones, exophthalmos and diabetes insipidus. *Quart. J. Med.* **4** : 37, 1935.
 - 8) Lichtenstein, L. : Histiocytosis X. *Arch. Path.* **56** : 84, 1953.
 - 9) Mermann, A. C. and Dargeon, H. W. : The management of certain non-lipid reticuloendotheliosis. *Cancer*, **8** : 112, 1955.
 - 10) Miyaji, T. : *Rinshō-Soshiki-Byōrigaku*. Kyōrin-Shoin, 470-473.
 - 11) Rowland, R. S. : Xanthomatosis and the reticuloendothelial system. *Arch. Int. Med.* **42** : 611, 1928.
 - 12) Ruch, D. M. : Cutaneous manifestations of Letterer-Siwe's disease. *A.M.A. Arch. Dermatology*. **75** : 88, 1957.
 - 13) Wintrobe, M. M. : *Clinical Hematology*. Fifth edition. Lea & Febiger, Philadelphia.
 - 14) Wallgren, A. : Systemic reticuloendothelial granuloma : non-lipid reticuloendotheliosis and Schüller-Christian disease. *Amer. J. Dis. Child.* **60** : 471, 1940.