소아과 : 제 45 권 제 8 호 2002년

□원 저□

골수 검사상 양성 혈구 탐식 조직구가 나타난 소아의 임상적 고찰

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*

박진아 · 박주영 · 박지민 · 박샛별 · 김흥식 · 전동석*

A Clinical Study of Children Who Showed Benign Hemophagocytic Histiocytes in Bone Marrow Examination

Jin A Park, M.D., Joo Young Park, M.D., Ji Min Park, M.D.
Seat Byoul Park, M.D., Heung Sik Kim, M.D. and Dong Seok Jeon, M.D.*

Department of Pediatrics, Clinical Pathology, Keimyung University, School of Medicine, Daegu, Korea*

Purpose : The aim of this study is to find a method to diagnose and treat children who showed benign hemophagocytic histiocytes in bone marrow examination.

Methods : We analyzed the clinical data of thirty patients retrospectively who showed benign hemophagocytic histiocytes in bone marrow examination from January 1995 to November 2001 at Keimyung University Dong-san Hospital. Bone marrow histiocytes were classified into a few, some, and many according to the number of histiocytes comparing with the white cells.

Results : The age of thirty patients ranged from two months to 15 years. The median age was 5.6 years with male predominance(2.3 : 1). The most frequent clinical manifestation was fever; others were respiratory symptom, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and skin rash(in order of frequency). Common laboratory findings were leukopenia, thrombocytopenia, anemia and abnormal liver function test. Infection was present in 30 patients; causative organisms were documented in 15 patients, and bacterial infection was more common. Epstein Barr virus was the cause of infection in four patients. Bone marrow examination showed a few(20.0%), some(75.0%) and many(30.0%) hemophagocytic histiocytes. Combination immunochemotherapy including immunoglobulin, steroids and cyclosporine were helpful in 22 out of 30 patients. The mortality rate was high in young patients who showed some to many hemophagocytic histiocytes.

Conclusion : Bone marrow examinations and early detection of histiocytes will be helpful in children who have fever, hepatosplenomegaly and abnormal liver function test. Immunochemotherapy were helpful and further investigation will be needed for the detection of the relationship between the bone marrow findings and prognosis. **(J Korean Pediatr Soc 2002;45:1007-1015)**

Key Words : Benign hemophagocytic histiocytes, Bone marrow examination

본 논문은 제51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표된 논문임.
접수 : 2002년 4월 15일, 승인 : 2002년 6월 10일
책임저자 : 김흥식, 계명의대 동산의료원 소아과
Tel : 053)250-7516 Fax : 053)250-7783
E-mail : kimhs@dsmc.or.kr

서 론

조직구증 증후군(histiocytosis syndrome)은 골수 유래의 단구-대식 세포계(monocyte-macrophage sys-

tem에 속하는 조직구가 체내 여러 부위에서 증식하여 침착하는 것을 특징으로 하는 원인 불명의 질환군으로서, 명명이나 분류에 대하여 논란이 많았으나, 최근 단구-대식 세포계에 대한 이해가 증진되어 Langerhans세포의 존재 유무와 질환의 악성도에 따라 분류한다[1]. 1987년 Histiocyte Society에서는 class I, II, III로 분류하여[2], class I은 Langerhans cell histiocytosis(LCH, Histiocytosis X), class II는 Langerhans cell 이외의 nonmalignant histiocyte와 mononuclear phagocyte의 질환으로, familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis(FEL), infection-associated hemophagocytic histiocytosis 등이 속하고, class III는 malignant-histiocytosis로 나누었으며, 이중 class II는 다양한 양성 질환에서 반응성 또는 이차적으로 나타나게 된다. 임상에서 발열, 간비장종대, 림프절 종대 등의 증상이 있고, 검사 소견에서 양성의 혈구 탐식 조직구가 나타나는 경우, 진단과 치료가 혼란스러운 경우가 많다. 국내 보고로 유 등[3]은 면역 억제 치료를 시행한 혈구 탐식 조직구 증식증(hemophagocytic histiocytosis) 환아 6례를 보고한 바 있으며, 김 등[4], 이 등[5]에 의한 조직구증 증후군에 대한 고찰은 있었으나, 골수 소견과의 상관 관계에 대한 언급은 없었다. 저자들은 양성 질환으로는 드물게 치명율이 높은 혈구 탐식증에 대한 전반적인 임상적 고찰이 드물어, 과거 약 6년간에 골수 검사상 양성의 혈구 탐식 조직구가 나타난 예들의 원인, 임상적 특징, 검사 소견, 치료 및 예후들을 조사하여 진단 및 치료 방향에 도움이 되고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2001년 11월까지 계명대학교 동산병원에서 골수 검사상 양성의 혈구 탐식 조직구가 나타난 환아 30례를 대상으로 하여, 특징적 임상 증상, 진찰 소견, 혈액 검사 소견, 골수 검사 소견, 치료 방법과 예후에 대하여 임상 기록지를 후향적으로 조사하여 그 자료를 분석하였으며, 또한 골수 도말에서 혈구 탐식을 보인 조직구와 환아의 임상 양상과 예후를 비교하기 위해 혈구 탐식 조직구의 수에 따라 a few, some, many로 분류하였는데, 각각의 구분은 문헌상 명확한 기준이 없어, 임의로 200배 현미경 시야에서 백혈구 수를 기준으로 하여 혈구 탐식 조직구 수의 비가 0.2% 미만은 a few, 0.2-1%는 some, 1% 이상은 many로 하였다.

결 과

1. 성별 및 연령 분포

30례 중 남아가 21례, 여아가 9례로, 남녀비는 2.3 : 1로 남아가 많았다. 연령 분포는 2개월에서 15세로 평균 연령은 5.6세였다(Table 1).

2. 임상 소견

내원시 환아에서 나타난 임상 증상과 증후는 Table 2와 같았다. 26례(86.7%)의 환아에서 발열이 있었고, 발열 기간은 5일에서 53일로 다양하였으며, 평균 발열 기간은 19.5일이었다. 그외 호흡기 증상(40%), 간비종대(36.7%), 구토, 복통, 설사 등의 위장관 증상(30.0%), 피부 발진(30.0%), 림프절 종대(30.0%), 보행 이상, 두통 등이 있었다.

3. 검사실 소견

혈액 검사상 총 30례중 백혈구 수가 4,000/mm^3 미만으로 나타난 경우가 23례(76.7%)로 가장 많았으며, 혈소판이 10^5/mm^3 미만으로 감소된 경우가 16례(53.3

Table 1. Age and Sex Distribution of Patients

Age(yr)	Male	Female	Number of patients (%)(N=30)
<1	2	1	3(10.0)
1-5	10	1	11(36.7)
5-10	6	5	11(36.7)
>10	3	2	5(16.6)
Total(%)	21(70)	9(30)	30(100)

Table 2. Presenting Symptoms and Signs on Admission

Symtoms and signs	Number of patients (%)(N=30)
Fever	26(86.7)
Respiratory symptom	12(40.0)
Hepatosplenomegaly	11(36.7)
Gastrointestinal symptom	9(30.0)
Rash	9(30.0)
Lymphadenopathy	9(30.0)
Limping gait	2(6.7)
Headache	1(3.3)

%), 혈색소가 10 g/dL 미만으로 빈혈이 있는 경우가 15례(50.0%)이었고, 30례 중 15례(50.0%)에서 AST, ALT의 농도가 상승하였으며, 혈액 응고 검사상 PT와 aPTT의 연장과 fibrinogen이 감소된 경우가 10례(33.3%), 저단백혈증이 4례(13.3%)이었다. 3례에서는 혈청 빌리루빈이 1.5 mg/dL 이상 증가하였다. 혈청 ferritin은 측정한 12례 중 9례(75.0%), TG는 10례 중 6례(60.0%), 소변 중 β2-microglobulin은 4례 중 2례(50.0%), LDH는 9례 중 4례(44.4%)에서 증가하였다(Table 3).

말초 혈액 도말 검사상 30례 중 28례에서 이상 소견이 있었다. 이 중 범혈구 감소증이 8례(26.7%), 백혈구 감소증만 나타난 경우가 6례(20.0%), 백혈구 감소증과 혈소판 감소증이 동반된 경우가 5례(16.7%), 빈혈과 혈소판 감소증이 동반된 경우가 4례(13.3%)순으로 단일 계열로는 백혈구 감소증이 가장 많았다(Table 4).

4. 기저 질환

혈구 탐식 조직구 증식증의 기저 질환으로, 악성 림프종 1례는 항암 치료 후 관해되어 항암 치료를 중단한 상태에서 급성 폐렴을 주소로 내원하여 EBV로 인한 혈구 탐식증으로 판명되었고, 급성 림프구성 백혈병 환아 1례는 항암 치료 관해후 봉와직염이 발병되었고, 이때 시행한 골수 검사상 혈구 탐식 소견을 보였으며, 그외 다발성 축삭 손상, 뇌성 마비, 미숙아 등의 환아들은 장기 입원 중 면역 저하된 상태에서 발병하였다. 과거에 병력없이 건강하였던 환아가 25례(83.3%)이었고, 혈구 탐식 조직구 증식증의 가족력을 가진 경우는 없었다. 1례의 환아는 기저 질환 없이 발병된 혈구 탐식증으로 치료 후 회복되었으나 이후에 재생 불량성 빈혈로 진단받은 경우도 있었다(Table 5).

5. 관련 임상 질환과 감염 원인

환아들은 병력 없이 건강했던 경우였거나, 항암 치료를 받는 등의 면역 억제 상태에서 발열 등의 증상을 나타내었다. 환아들의 초기 임상적 진단은 패혈증이 12례(40.0%), 폐렴이 11례(36.7%), 전염성 단핵구증이 4례(13.3%), 요로 감염이 3례(10.0%), 편도선염 3례(10.0%), 화농성 관절염이 2례 등의 순이었으며(Table 6), 이들 중 15례에서 혈액 또는 소변 배양 검사나 혈청학적 검사 등을 통하여 감염의 원인균이 동정되었다.

Table 3. Laboratory Findings of Patients

Laboratory findings	Number/ Tested Patients(%)
Leukopenia(WBC <4,000/mm^3)	23/30(76.7)
Thrombocytopenia(platelet <10^5/mm^3)	16/30(53.3)
Anemia(Hb <10 g/dL)	15/30(50.0)
Elevated serum transaminase	15/30(50.0)
Abnormal PT/aPTT/fibrinogen	10/30(33.3)
Hypoproteinemia	4/30(13.3)
Ferritin(>200 ng/mL)	9/12(75.0)
Triglyceride(>150 μg/mL)	6/10(60.0)
Urine-β2microglobulin(>170 μg/L)	2/4(50.0)
LDH(>500 IU/L)	4/9(44.4)

Table 4. Peripheral Blood Findings of Patients

PB findings	Number of patients (%)(N=28)
Pancytopenia	8(26.7)
Leukopenia	6(20.0)
Leukopenia, thrombocytopenia	5(16.7)
Anemia, leukopenia	4(13.3)
Anemia	2(6.7)
Thrombocytopenia	2(6.7)
Anemia, thrombocytopenia	1(3.3)

Table 5. Underlying Disease of Patients

Disease	Number of patients (%)(N=30)
Malignant lymphoma	1(3.3)
ALL	1(3.3)
Diffuse axonal injury	1(3.3)
Cerebral palsy	1(3.3)
Prematurity	1(3.3)
Absent	25(83.3)

Table 6. Clinical Initial Impression of Patients

Impression	Number of patient (%)(N=30)
Sepsis	12(40.0)
Pneumonia	11(36.7)
Infectious mononucleosis	4(13.3)
Urinary tract infection	3(10.0)
Tonsillitis	3(10.0)
Septic arthritis	2(6.7)
Meningitis	1(3.4)
Cellulitis	1(3.3)

이 중 EBV가 4례(26.7%)로 가장 많았고, 세균은 mycoplasma, streptococcus, staphyloccus, pseudomonas, proteus 등이 있었으며, 진균으로는 candida가 1례에서 동정되었다(Table 7).

7. 골수 검사 소견

골수 검사상 세포 충실도는 5례(16.7%)에서 감소되어 있었고, 25례(83.3%)에서 정상이었다. 골수 도말상 혈구 탐식 조직구를 수에 따라 분류하였을때, a few가 6례(20.0%), some이 15례(50.0%), many가 9례(30.0%)이었다(Table 8). 이들 조직구는 모두 현저한 혈구 탐식 활동을 보였고, 세포질이 풍부하고 핵 대 세포질 비가 낮았다(Fig. 1, 2).

8. 치료와 결과

2례에서는 보존 요법만으로도 임상 증상과 검사 소견이 호전 되었다. 30례 중 16례에서 원인균이 밝혀지기전 환아의 심한 전신 증상을 고려하여 경험적으로 항생제를 사용하였고, 원인균이 동정된 경우에는 이에 적합한 항생제와 항 진균제, 항 바이러스제를 같이 사용하였다. 항생제를 단독으로 사용한 경우는 8례였고, 그외 항생제, 면역 글로불린, 스테로이드, cyclosporine A, etoposide 등을 병합하여 치료하여, 총 30례 중 22례(73.3%)에서 호전을 보였고, 8례(26.7%)에서 사망하였다(Table 9). 환아들의 연령과 혈구 탐식 조직구 수에 따라 사망률을 비교하면, 5세 미만의 환아는 사망률 66.6%로 5세 이상의 환아의 사망률 40%보다 높았으며, 조직구 수 증가 정도에 따른 사망률 비교에서는 조직구 수가 some인 경우 14례 중 5례(35.7%), many

Table 7. Etiology of Infection

Organism	Number of patients (%)(N=15)
Virus	
EBV	4(26.7)
Bacteria	10(66.7)
Mycoplasma	3(20.0)
α-H streptococcus	2(13.3)
Staphylococcus	2(13.3)
Pseudomonas	2(13.3)
Proteus	1(6.7)
Fungus	
Candida	1(6.7)

Table 8. Bone Marrow Findings of Patients

Findings	Number of patients (%)(N=30)
Cellularity	
Hypercellular	0(0.0)
Normocellular	25(83.3)
Hypocellular	5(16.7)
Hemophagocytic histiocytes	
A few*	6(20.0)
Some†	15(50.0)
Many‡	9(30.0)

*a few : <0.2%, †some : 0.2-1%, ‡many : ≥1% of histiocytes among white blood cell counts on light microscopic field(×200)

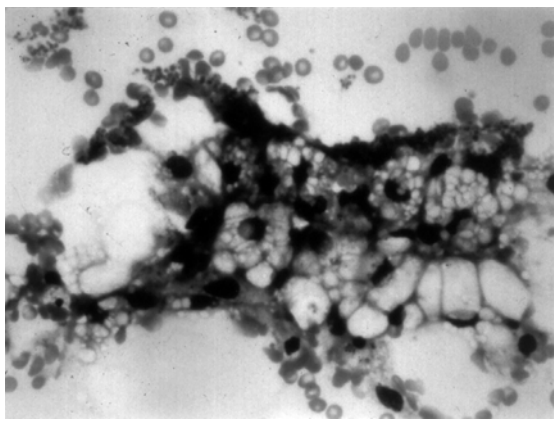

Fig. 1. Smear of hypocellular bone marrow from a child showing increased foamy histiocytes with abundant vacuolated cytoplasm(H&E stain, original magnification×400).

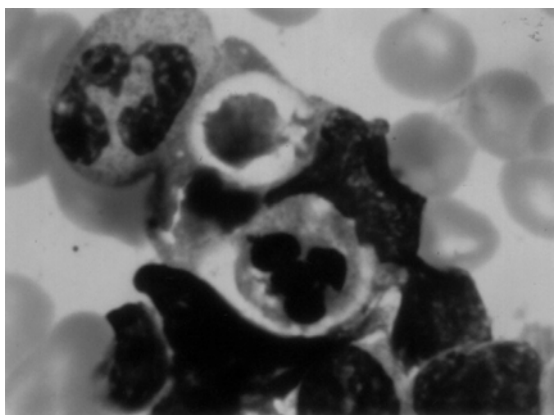

Fig. 2. Bone marrow smear showing benign histiocyte with phagocytosis of nucleated cells and low nuclear to cytoplasmic ratio(H&E stain, original magnification×1,000).

Table 9. Treatment and Results of Patients

Treatment regimen	Improved	Expired	Total
Conservative	2		2
Antibiotics	8		8
Antibiotics, Antifungal	1		1
IV-globulin	1		1
Antibiotics, IV-globulin	3	1	4
Antibiotics, Steroid	2	1	3
Antibiotics, IV-globulin, Steroid	2	3	5
Antibiotics, Antiviral, IV-globulin, Steroid	1	2	3
Antibiotics, IV-globulin, Cys A	1	1	
Antibiotics, IV-globulin, Steroid, Cys A	1		1
Antibiotics, IV-globulin, Steroid, Cys A, Etoposide	1		1
Total(%)	2(73.3)	8(26.7)	30(100)

Cys A: Cyclosporine A

Table 10. Age Related Mortality and Number of Hemophagocytic Histiocytes

Age (yr)	Expired/Total (%)	Histiocytes(Expired/Total)		
		A few	Some	Many
<1	1/3(33.3)	0/0	1/2	0/1
1-5	4/12(33.3)	0/1	3/7	1/4
5-10	2/10(20.0)	0/2	0/3	2/5
>10	1/5(20.0)	0/2	1/3	0/0
Total(%)	8/30(26.7)	0/5(0)	5/14(35.7)	3/10(30)

인 경우 10례 중 3례(30.0%)로 조직구 수가 많은 경우에 사망률이 높았다(Table 10).

고 찰

Hemophagocytic lymphohistiocytosis는 1952년 Farquhar와 Claireaux[6]에 의해 가족성 질환으로 처음 기술되었고, 세포 면역계의 활성 이상으로 정상적인 non-langerhans cell 조직구의 증식과 식혈 현상이 특징인 질환으로, 1987년 Histiocyte Society의 조직구 증식 증후군의 분류에 의하면 class II에 속하며[2, 7], 고열, 간비장 종대, 혈구 감소증, 저섬유소원혈증(hypofibrinogenemia), 과트라이글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia) 등이 나타나는 치명율이 높은 질환으로 보고되어 왔다[8]. Hemophagocytic lymphohistiocytosis(hemophagocytic syndrome, 이하 HLH)이란 용어는 2가지 질환, 즉 일차성 hemophagocytic lymphohistiocytosis(familial 또는 sporadic)과 이차성 hemophagocytic lymphohistiocytosis를 동시에 말하는 것이다[9]. 일차성 hemophagocytic histiocytosis는 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로, 면역 조절에 영향을 주며, 흔히 familial hemophagocytic(erythrophagocytic) lymphohistiocytosis(FHL)로 불리어지며, 1세 미만의 소아에서 잘생기고, 가족력이 없더라도 산발적으로도 자주 나타나며, 감염을 동반하기도 하므로, 감염 연관성 HLH라 하더라도 FHL를 배제하여서는 안된다고 한다[10]. 이차성 HLH는 주로 심한 감염에 의하여 생기며(infection-associated hemophagocytic syndrome), 주로 단핵 탐식 세포계의 강한 면역학적 활성으로 인한 혈구 탐식중인 림프 조직구의 증식이 일어나는데, 바이러스 감염을 동반한 면역 결핍 상태에서 생기는 경우를 VAHS라 하고[11], 바이러스의 원인으로는 cytomegalo virus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, varicella zoster virus, adeno virus, rubella virus, parainfluenza virus 등이 원인이 될 수 있고, 세균[12], mycobacteria[13], 진균[14], 원충 감염증, 장티푸스[15] 등의 감염질환과 악성 림프종[16], 백혈병[17] 같은 악성 종양(malignancy-associated hemophagocytic syndrome, MAHS), 약물[18] 또는 장기 간 정맥 지질 주사(fat overload syndrome) 같은 조건[19]에서도 일어날 수 있다고 하였다. 저자들의 연구에서 원인으로는 바이러스가 4례, 세균이 9례, 진균이 1례였고, 선행 질환으로는 급성 림프구성 백혈병, 악성 림프종 등이 2례가 있었다. FHL은 매년 백만명당 1.2명이 발생하며, 1979년에서 1996까지 감염 연관성 혈구 탐식 증후군을 가진 신생아에서 18세 사이의 219명의 소아들을 조사해 보았을 때, 50% 이상이 일본, 중국, 대만에서 보고되었으며, 이들 중 50% 이상이 3세 미만이었고, 이중 18%가 1세 미만이었다[20]. Reiner와 Spivak[21]에 의하면 HLH의 유병율은 0.8%라고 하였으며, 여자보다 남자에서 많다고 하였다. 저자들의 연구에서 연령 분포는 2개월에서 15세로 평균 연령은 5.6세이었으며, 남아가 여아보다 많았다.

병인으로는 자연 살해(NK) 세포 기능의 결핍과 림프구 과활성화로 설명한다. 자연 살해(NK) 세포는 일

차성 HLH 환아에서는 진단시 결핍이 저명하지만, 이차적으로 생긴 경우는 정상인 점으로 둘의 감별이 가능하다고 하고, 림프구 과활성화는 활성화된 CD4+ T cell과 malignant T cell들이 cytokine을 분비함으로써 탐식 세포를 자극하여 조직구의 분화와 적혈구 탐식, 망상 내피계에서의 광범위한 조직구의 활성과 탐식 작용을 야기한다고 한다[20]. 저자들의 예는 자연살해(NK) 세포와 T cell에 대한 조사는 이루어지지 않았다.

흔한 임상 증상과 징후로는 발열, 간비장 종대와 혈구 감소증이 있고, 드문 증상으로는 신경학적 증상, 림프절 종대, 부종, 피부 발진, 황달 등이 있다[9]. 저자들의 예에서는 26례에서 발열이 나타났고, 평균 발열 기간은 19.5일로 나타났으며, 호흡기 증상이 12례, 위장관 증상, 발진, 림프절 종대는 9례(30.0%)에서 볼 수 있었다.

흔한 검사실 소견은 범혈구 감소증, 과트라이글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia), 저섬유소원혈증(hypofibrinogenemia) 등을 동반한 혈액 응고 이상, 간기능 부전 등이 있고, 흔하지 않지만 뇌척수액의 중등도의 단핵 세포 증가증, 뇌척수액 단백질 증가 등이 있다[9]. TG의 증가는 진행된 간 손상이나 기존의 면역학적 결핍의 증거일 수 있으며[22], Esumi 등[23]은 혈청 ferritin이 조직구증의 활동도와 치료에 대한 반응을 나타내는 유용한 지표가 됨을 관찰하였다. 즉 혈청 ferritin은 병의 과정중 범발성 혈관내 응고증이 나타나면 현저히 증가하고, 병이 회복되면 정상으로 감소한다고 하였다. 그외 이상 소견으로는 very low-density lipoproteins 증가와 high-density lipoproteins의 감소[24]와 혈청과 뇌척수액의 cytokines의 증가가 있으며, 이중 IL-6, IFN-r 또는 soluble IL-2 receptor(sIL-2R) 농도 증가[25]는 나쁜 예후를 반영한다고 하였다. 혈청과 소변 β2-microglobulin 또한 HLH의 질병 활성도에 접근하는 유용한 지표로써[26], β2-microglobulin은 50%가 림프구에서 만들어져 사구체 기저막에 유리되어 침착되므로, 사구체 질환이 있거나 림프구가 활성화 되면 혈청과 소변에서 증가될 수 있다. 저자들의 연구에서는 28례에서 혈구 감소증이 나타났고, 혈액 응고 장애가 9례, 간기능 이상 소견은 15례에서 관찰되었고, ferritin, TG, β2-microglobulin은 측정한 예의 1/2 이상에서 증가 소견을 보였으며, 1례에서 척수액 검사를 시행하여 림프구 증가 소견을 보였으나 척수액내의 혈구 탐식 세포는 보이지 않았다.

골수를 천자하여 Romanosky 염색 도말을 하면 적혈구, 적혈구 전구세포, 림프구, 중성구, 과립구 전구세포, 혈소판, 핵파괴 산재물들을 탐식하는 것을 볼 수 있고, 세포질은 공포화 되어 있고, 핵이 한쪽으로 치우쳐 있으며, 핵 대 세포질 비가 낮다. 초기의 골수 세포 충실도는 정상이거나, 약간의 골수성 세포의 결핍 또는 적혈구계 과증식으로 인해 세포 충실도가 증가되기도 하나, 결국 탐식 작용의 활성으로 인해 궁극적으로는 세포 충실도는 감소하게 된다. 1/3정도는 초기에 조직구 증식과 혈구 탐식증이 나타나지만, 대부분 병의 후반기에 나타날 수 있다[8]. Suster 등[27]의 102례 HLH의 부검 예에서 세포 충실도가 정상이 42례(41.2%), 감소가 35례(34.3%), 증가가 25례(24.5%)였으며, 권과 손[28]의 보고에서는 정상이 24례 중 14례(58.3%), 증가가 7례(29.22%), 감소된 경우가 3례(12.5%)였다. 저자들의 예에서는 83.3%에서 정상이었고, 16.7%에서 감소 소견을 보였으며, 증가된 경우는 없었다. 골수 도말에서 혈구 탐식을 보인 조직구의 증식 정도를 분석하였는데, 모든 유핵 세포의 최소 2% 이상의 양성 조직구가 증식된 경우 혈구 탐식 증후군으로 진단 내린 문헌은 있었으나[29] 저자들은 혈구 탐식 조직구 수의 정도와 임상 양상 분포를 비교하기 위하여 임의로 200배 현미경 시야에서 백혈구 수를 기준으로 하여, 혈구 탐식 조직구 수가 0.2% 미만은 a few, 0.2-1%는 some, 1% 이상은 many로 구분하여 some이 15례, many가 9례로 나타났고 이들은 주로 적혈구, 백혈구, 혈소판들을 탐식하고 있었으며, 세포질이 풍부하고 핵이 편재된 조직구들이었다. 병의 경과에 따라 조직구 수가 변할 수도 있을 것으로 추정되나, 저자들의 경우 조직구 수가 증가된 경우 예후가 좋지 않았다. 조직구 수에 따라 예후를 분석한 문헌은 찾을 수 없어서 향후 지속적으로 임상 양상과 골수 조직구 수 증가와 예후와의 관계에 대한 관찰을 하여 분석을 함으로써 치료 결정과 방향에 도움이 될 것으로 보인다.

HLH의 진단 기준은 Histocyte Society에 의해 1991년 발표되었다. 환아들이 대부분 질병 후기에 하나 혹은 그 이상의 진단 기준을 만족하므로, 특이 소견이 없더라고, 병이 진전되어 비가역적인 손상과 치료 반응에 대한 기회가 없어지기 전에 일차성 HLH를 강하게 의심하고 치료를 시작해야 한다고 하였다[7]. 30

례 중 병의 임상 증상과 혈액 검사 소견 등의 진단 기준을 모두 만족한 예는 10례이었다. 이는 아마도 검사가 시행되지 못한 경우도 있었음을 고려하고, HLH의 빠른 진단과 치료를 위해서는 임상 경과를 관찰하면서 조기에 골수 검사, 혈액 검사 등 광범위한 진단적 접근이 이루어져야할 것으로 생각된다.

치료의 목적은 림프구와 혈구 탐식 세포의 과도한 활성화를 억제하고, 유발 원인이 발견될 경우 적절한 치료를 시작하고, 면역 억제 치료를 받고 있는 경우 치료를 중단하는 것이며, 조절되지 않는 발열, 진행되는 범혈구 감소증, 범발성 혈관내 응고증, 장기 부전 임박의, 생명을 위협하는 조건하에서는 HLH society의 HLH 치료 계획이 추천되고 있으며, 특히 영아나 어린 소아에서는 면역 항진의 원인으로 FHL을 염두에 두어야 한다[9]. 그외 보조 요법으로는 가능하면 중환자실에 입원시키고, 균 배양 검사 결과가 나오기 전 광범위 항생제를 사용하고, 조기에 환자와 가족의 HLA typing을 실시하고, 스테로이드 사용시 항진균제를 사용하는 것이다[9]. 과거에는 반응성 혈구 탐식 증식증일 경우 대증 요법이 주된 치료법이었으나, 최근에는 일차성이거나 이차성 HLH 둘다 면역 화학 요법이 추천되고 있으며[30], 치료 방법으로는 스테로이드[3], 면역 글로불린[30, 31], teniposide/etoposide[32] 등이 많이 사용되며, 그외 혈장 교환술[33], antithymocyte globulin, cyclosporine[3, 34], methotrexate[3, 35] 등이 사용되며, 스테로이드와 etoposide의 병합 요법이 가장 많이 추천되고 있다[9]. 면역 화학 요법이 실패한 경우에 HLA 적합성 공여자가 있을 때는 골수 이식이 최선의 치료 방법이며[30, 36], 일차성 HLH의 경우 중추 신경계 침범이 흔한데, 이는 심각하고 비가역적인 손상을 야기하므로[37], 척수강내 methotrexate 주사와 두개강 방사선조사에 epidodophyllotoxin, 스테로이드를 추가한다[35]. 저자들의 예에서는 원인에 따른 항생제 등과 함께 면역 글로불린과 스테로이드를 사용한 경우가 많았으며, 1례는 HLH-94 치료 계획[9]에 준하여 치료하여 호전되었다.

연령이 적을수록, 특히 1세 미만에서는 예후가 매우 나쁘고, FHL의 경우 좀더 치명적이다. 치료하지 않을 경우 평균 생존 기간은 2개월이며[9], Janka 등[20]은 감염 연관성 혈구 탐식 증식증 환아 219례 중 사망률은 52%, 생존율은 48%이었고, 3세 미만의 사망률이 훨씬 높았다고 하였다. 감염 연관성인 경우 세균이 원인일 때 비교적 양호하고, EBV가 원인인 경우 예후가 불량하다는 보고도 있으나[38], 최근 면역 화학 요법과 골수 이식 등으로 예후가 향상 되어 5년 생존율은 17%로 높아졌다[9].

사망의 원인으로는 다발성 장기 부전, 광범위 골수 괴사, 심한 혈소판 감소증, 다발성 혈관내 응고증, 심한 중성구 감소증에 의한 기회 감염[39], 신경계 침범으로 인한 합병증[3] 때문이라고 한다. 저자들의 경우 73.3%에서 회복 되었고, 5세 미만의 환아 사망률이 5세 이상보다 높았으며, 다장기 부전, 다발성 혈관내 응고증 등으로 사망하였다.

요 약

목 적 : 혈구 탐식 조직구 증식증은 양성 질환으로는 드물게 치명율이 높은 질환으로, 발열, 간비장 종대, 림프절 종대 등의 증상이 있고, 검사 소견에서 양성의 혈구 탐식 조직구가 나타난 경우 진단되나 치료가 혼란스러운 경우가 많다. 골수 검사상 양성의 혈구 탐식 조직구가 나타난 예들의 임상적 특징을 분석하여 진단 및 치료 방향과 예후 판정에 도움이 되고자 이 연구를 시행하였다.

방 법 : 1995년 1월부터 2001년 11월까지 계명대학교 동산병원에서 골수 검사상 양성의 혈구 탐식 조직구가 나타난 환아 30례를 대상으로, 특징적 임상 증상, 진찰 소견, 혈액 검사 소견, 골수 검사 소견, 치료 방법과 예후에 대하여 임상 기록지를 후향적으로 분석하였다. 또한 골수 도말에서 혈구 탐식 조직구의 수에 따라 a few, some, many로 나누어 환아의 예후와 비교하였다.

결 과 : 골수 검사상 양성 혈구 탐식 조직구를 보인 예들을 분석한 결과 이들의 연령 분포는 2개월에서 15세로, 평균 연령은 5.6세였고, 남녀비는 2.3 : 1로 남아가 많았다. 입원 당시 증상으로는 발열이 가장 많았으며, 호흡기 증상, 위장관 증상 등의 순이었고, 평균 발열 기간은 19.5일이었으며, 진찰 소견은 간비종대, 피부 발진, 림프절 비대 순으로 많았다. 혈액 검사 소견상 백혈구 감소증이 23례(76.7%)로 가장 많았고, 혈소판 감소증이 16례(53.3%), 빈혈이 15례(50.0%), 간기능 검사 이상이 15례(50.0%)로 나타났다. 기저 질환으로 급성 림프구성 백혈병, 악성 림프종 등 면역 저하된 상태가 5례였고, 건강했던 경우가 25례 였으며, 관

련 질환의 종류로는 패혈증, 폐렴, 전염성 단핵구증 등의 순이었고, 원인으로는 세균이 많았으며, 바이러스로는 EBV가 4례였고, candida가 1례였다. 골수 도말 소견상 세포 충실도가 정상이 25례(83.3%)였고, 5례(16.7%)에서 감소되어 있었으며, 혈구 탐식 조직구의 수에 따라 분류하였을 때, some이 15례(50.0%), many가 9례(30.0%), a few가 6례(20.0%)이었다. 치료는 보존 요법, 항생제와 항바이러스제, 항진균제, 면역 글로불린, steroid, etoposide, cyclosporine 등의 병용 요법을 시행하였다. 사망율은 30명 중 8명으로 26.7%였으며, 연령이 낮은 군과 혈구 탐식 조직구 수가 some 이상인 경우에 사망률이 높았다.

결 론 : 고열, 간비종대, 범혈구 감소증과 간기능 이상 등의 소견을 보이는 환아에서 조기에 골수 검사를 시행하여 혈구 탐식 조직구가 보일 때, 원인 치료 및 대증 요법과 함께 면역 화학 요법을 시행하는 것이 예후에 도움이 될 것으로 생각되며, 골수 소견과 예후와의 관계는 지속적인 연구 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) 홍창의. 소아과학. 완전 개정 7판. 대한교과서 주식회사 2001:882-5.
2) The Histiocyte Society. Histiocytosis syndrome in children. Lancet 1987;24:208-9.
3) 유철우, 서종진, 문형남. Hemophagocytic lymphohistiocytosis에 대한 임상적 고찰. 대한소아혈액종양학회지 1997;4:318-29.
4) 김종진, 차재국, 이건희, 박종영. 조직구 증식 증후군의 임상적 고찰. 소아과 1998;41:1575-82.
5) 이정현, 한성혜, 김홍식, 강진무, 전동석. 소아 조직구증 증후군의 임상적 고찰. 대한소아혈액종양학회지 1999;6:8-19.
6) Farquhar JW, Claireaux AF. Familial hemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child 1952;27:519-25.
7) Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphophohistiocytosis. FHL Study Group of the Histiocyte Society. Semin Oncol 1991;18:29-33.
8) Favara B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis : a hemophagocytic syndrome. Semin Diagn Pathol 1992;9:63-74.
9) Henter JI, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich A, et al. HLH-94 : a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH Study Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol 1997;28:342-7.
10) Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand 1991;80:428-35.
11) Risdall RJ, Mckenna RW, Nesbit ME, Balfour HH Jr, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome; a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979;44:993-1002.
12) Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JI, Gordon DH. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. Cancer 1984;54:2968-72.
13) 박선숙, 강진형, 김치홍, 장은덕. 파종성 결핵에서 반응성 조직구 식혈증후군을 동반한 범혈구 감소증 1례. 대한혈액학회지 1996;31:167-73.
14) Manoharan A, Painter D. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet 1982;2:881.
15) Udden MM, Banez E, Sears DA. Bone marrow histiocytic hyperplasia and hemophagocytosis with pancytopenia in typhoid fever. Am J Med Sci 1986;291:396-400.
16) 노미숙, 정진숙, 홍숙희. 혈구 탐식 증후군을 동반한 비강의 말초 T세포 림프종-1예 보고-. 대한병리학회지 1994;28:541-3.
17) Stark R, Manoharan A. Haemophagocytic syndrome complicating acute lymphoblastic leukaemia. Postgrad Med 1989;65:249-52.
18) Tsan MF, Mehlman DJ, Green RS, Bell WR. Letter; Dilantin, agranulocytosis, and phagocytic marrow histiocytosis. Ann Intern Med 1976;84:710-1.
19) Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, Bougle D, Virelizier JL, Ricour C. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. JPEN J Parenter Enter Nutr 1986;10:284-8.
20) Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12:435-44.
21) Reiner A, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. Medicine 1988;67:369-88.
22) Ansbacher LE, Singsen BH, Hosler MW, Grimminger H, Herbert PN. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis : an association with serum lipid abnormalities. J Pediatr 1983;102:270-3.
23) Esumi N, Ikushima S, Hibi S, Todo S, Imashuku S. High serum ferritin level as a marker of malignant histiocytosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. Cancer 1988;61:2071-6.

24) Henter JI. Lipoprotein alteration and plasma lipoprotein. Acta Pediatr Scand 1991;80:675-81.
25) Komp D, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. Blood 1989;73: 2128-32.
26) Hibi S, Ikushima S, Fujiwara F, Hashida T, Tsunamoto K, Todo S, et al. Serum and urine beta-2-microglobulin in hemophagocytic syndrome. Cancer 1995;75:1700-5.
27) Suster S, Hilsenbeck S, Rywlin AM. Reactive histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in hematopoietic organs : a reevaluation of the benign hemophagocytic proliferations. Hum Pathol 1988;19:705-12.
28) 권기영, 손수호. 혈구 탐식을 동반한 조직구 증식증의 임상적 고찰. 최신의학 1992;35:42-50.
29) 김인호, 이종태, 안진석, 장윤환, 허대석, 방영주 등. 반응성 혈구 탐식증의 임상적 고찰. 대한혈액학회지 1995;30:397-405.
30) Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, Martinetti M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report of 122 children from the international Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. Leukemia 1996;10:197-203.
31) Gill DS, Spencer A, Cobcroft RG. High-dose gamma-globulin therapy in the reactive haemophagocytic syndrome. Br J Haematol 1994;88:204-6.
32) Ambruso DR, Hays T, Zwartjes W, Tubergen DG, Favara BE. Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16-213. Cancer 1980;45: 2516-20.
33) Kodama K, Kuno H, Koide M, Matsuo T. Virus-associated hemophagocytic syndrome responsive to steroid pulse therapy and double filtration plasmapheresis. Clin Lab Haematol 2000;22:179-81.
34) Stephan J, Donadieu J, Ledeist F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids and cyclosporine A. Blood 1993;82:2319-23.
35) Fischer A, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Perez N, Nezelof C, Griscelli C. Treatment of four patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of epipodophyllotoxin, steroids, intrathecal methotrexate, and cranial irradiation. Pediatrics 1985;76:263-8.
36) Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, Le Deist F, Bremand-Oury C, Leverger G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr 1986; 108:267-70.
37) Henter JI, Elinder G. Cerebromeningeal hemophagocytic lymphohistiocytosis. Lancet 1992;339: 104-107.
38) 박세명, 박송희, 유철주, 양창현, 오승환, 김길영. Epstein-Barr바이러스 연관성 혈구탐식증후군의 예후 및 임상 분석. 대한소아혈액종양학회지 1998;5:35-43.
39) Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, Oh-Ishi T, Nakano T, Nagashima T, et al. Fatal Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic syndrome. Blood 1993; 82:3259-64.