

조직구증식증후군의 최신지견

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과 중앙혈액골수이식분과

서 종 진

Recent advances in histiocytic disorders

Jong Jin Seo, M.D.

Division of Hematology/Oncology/BMT, Department of Pediatrics,
University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center

The recent advances in the basic hematology and immunology have significantly enhanced the understanding of histiocytic disorders. The Histiocyte Society which was established in 1985 enabled the randomized trials for these diseases, and important knowledge regarding pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, therapy and late consequences has been obtained. The treatment of Langerhans cell histiocytosis (LCH) has varied greatly over last decades, and is still controversial. Therapy can be reduced for low risk patients, and it is possible to discriminate early the non-responding patients with risk disease who might require more intensified treatment. Current therapy of LCH recommended by the Histiocyte Society (LCH-III protocol) is activated in 2001. Hemophagocytic histiocytosis (HLH) is fatal if diagnosis is delayed and appropriate therapy is not instituted rapidly. The diagnostic criteria for HLH is revised by the Histiocyte Society for the current treatment protocol (HLH-2004) which consists of dexamethasone, etoposide, and cyclosporin in combination with intrathecal methotrexate. Hematopoietic stem cell transplantation is usually necessary for the primary HLH and recurrent secondary HLH. (*Korean J Pediatr* 2007;50:524-530)

Key Words : Langerhans cell histiocytosis, Hemophagocytic lymphohistiocytosis

서 론

골수에서 유래하는 단구-대식세포계(monocyte-macrophage system)에 속하는 조직구가 국소 또는 체내 여러 부위에서 침착하여 증식하는 원인 불명의 질환군으로 다양한 임상 증상을 보인다. 발병 원인은 밝혀지지 않았으나 여러 가지 cytokine들의 제어되지 않는 과도한 활성화("cytokine storm")가 병인으로 제기되고 있다^{1,2)}.

분 류

Histiocytosis Society에서는 병리학적인 소견을 바탕으로 조직구증식증후군을 3군으로 나누어 분류하며 임상적으로 자주 이용된다. Class I은 과거에 Histiocytosis X로 분류하였던 질환이

고, 적혈구 탐식작용이 현저하면 Class II, 모세포의 암적 증식이 있으면 Class III로 분류한다³⁾(Table 1).

Langerhans cell histiocytosis(LCH)

발병빈도는 매년 소아 100만 명당 4.0-5.4명 정도의 빈도를 보이고, 남녀 비는 2:1로 남자에서 호발한다. 어느 연령에서든지 발생할 수 있으나 호발연령은 1-3세이고, 선천성으로 발생할 수도 있다. 예전에는 Letterer-Siwe병, Hand-Schuller-Christian병, Eosinophilic granuloma를 통칭하여 Histiocytosis X로 불렀는데, 최근 이들을 모두 Langerhans cell histiocytosis(LCH)로 명명하였다¹⁻³⁾.

침윤된 Langerhans 세포는 정상 조직구에 비하여 lysosome, phagosome, 지질, 당원의 함유량이 더 적은 coffee bean 모양의 세포로서, 증식하여 황색 종양의 형태가 되고, 부분적으로 괴사성 병변도 보인다. 조직화학 염색상 CD1a (T6), S-100단백, peanut lectin, HLA DR에 양성이며, 전자현미경에서 세포질이나 핵에서 특징적인 막대나 racket 모양의 Birbeck 과립이 관찰된다(Fig. 1)¹⁻³⁾.

접수 : 2007년 5월 15일, 승인 : 2007년 5월 8일

책임저자 : 서종진, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

Correspondence : Jong Jin Seo, M.D.

Tel : 02)3010-3383 Fax : 02)473-3725

E-mail : jjseo@amc.seoul.kr

Table 1. Classification and Cellular Characteristics of Histiocytic Disorders

	Disease	Cellular Characteristics
Class I	Langerhans cell histiocytosis (LCH)	Langerhans cells (CD1a+) with Birbeck granules
Class II	Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) Primary HLH; Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) Secondary HLH; Infection-, Immunologic disease-, Malignancy-associated	Morphologically normal reactive macrophages with prominent erythrophagocytosis
Class III	Malignant histiocytosis Acute monocytic leukemia	Neoplastic proliferation of cells with characteristics of monocytes/macrophages or their precursors



Fig. 1. Typical racket-shaped Birbeck granule which is a diagnostic finding of Langerhans cell histiocytosis.

1. 증상

장기 침범의 정도에 따라 다양한 임상양상이 나타나며, 전신 증상으로 열, 설사가 나기도 하며, 보체고 기운이 없으며 체중 감소를 보일 수 있다. 뼈의 증상은 80%에서 보이며, 5세 이후의 환자에서는 뼈에만 국한하여 병변이 나타날 수도 있다. 두개골, 대퇴골, 장골, 늑골, 상완골, 척추, 쇄골과 악골의 빈도순으로 침범된다. 두개골에 구멍이 뚫린 것 같거나 또는 지도 모양의 병소가 나타난다(Fig. 2A). 척추 침범 하면 편평척추(vertebra plana)가 될 수 있고(Fig. 2B), 장골에 골절을 초래할 수 있다. 피부 증상은 약 50%에서 보이며, 발진이 가장 흔한 증상으로서 습진 비슷한 구진, 서혜부에 기저귀 발진과 유사한 피부 발진(Fig. 3A), 자반성 발진, 육아종성 궤양이 나타난다. 두피에는 인설이 있는 홍반, 가피가 생길 수 있다(Fig. 3B). 폐 증상은 약 40%에서 관찰되며 기침, 빠른 호흡, 호흡곤란, 폐기종, 늑막삼출 등이 올 수 있고 남자에서 더 잘 발생한다. 흉부 X선에서 미만성 낭성 변화, 결절성 침윤 등의 소견을 보이며 폐기능 검사 상 제한성 폐질환의 소견을 보인다. 소화기 증상으로 위장관 출혈이 발생할 수 있으며 생검을 통해 확진할 수 있다. 간을 침범했을 때에는 약 20%에서 간비 종대가 나타나고 저단백혈증, 부종, 복

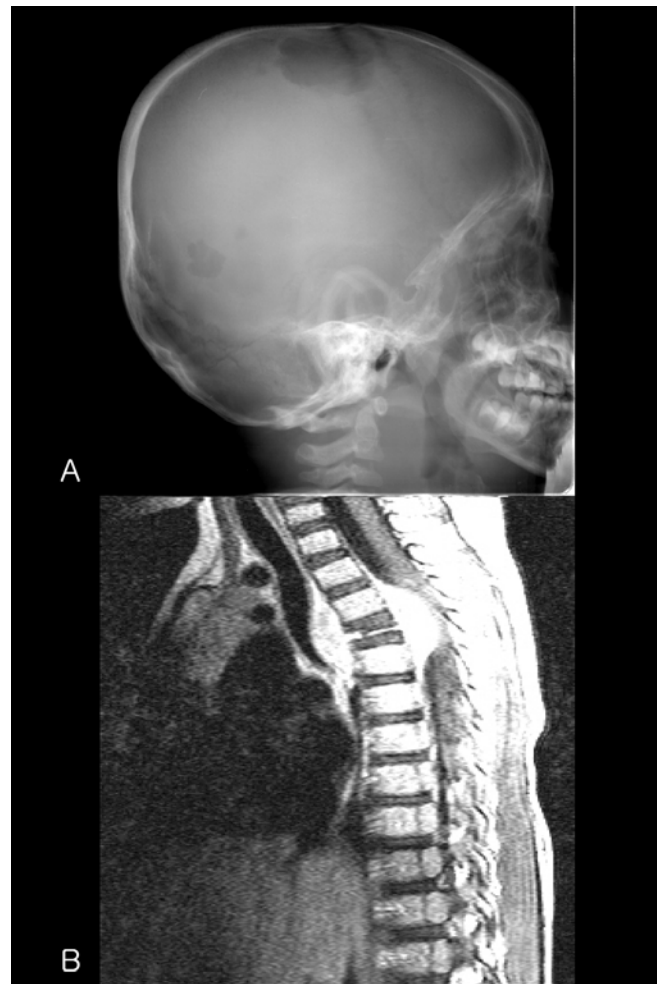


Fig. 2. (A) Radiograph of skull of a patient with Langerhans cell histiocytosis showing multiple lytic lesions, (B) Magnetic resonance image showing vertebra plana secondary to involvement of the vertebral body with Langerhans cell histiocytosis.

수 등이 나타난다. 조혈계 침범으로 빈혈, 백혈구감소, 혈소판 감소, 골수에서의 조직구 증가를 볼 수 있다. 림프절 종대는 약 30%에서 관찰되며 대부분 증상이 없으나 매우 클 때에는 주위 기관을 누르거나 손상시킬 수 있다. 뇌하수체의 침윤으로 요붕증

이 약 10-30%에서 발생되며 시상하부의 병변으로 인해 성장 호르몬 결핍이 발생하여 저신장, 사춘기 지연 등이 올 수 있다¹⁻⁴⁾.

2. 진단

임상증상과 피부, 림프절, 뼈 등의 병변부위의 생검에서 특징적인 조직구 증식을 증명하여 확진한다. Histiocyte Society의 진단기준은 다음과 같다. (1) Presumptive 진단: 광학 현미경상 형태학적 특징만 있는 경우, (2) Designated 진단: 광학 현미경상 형태학적 특징+다음 염색 중 2가지 이상에 양성 소견(adenosine phosphatase, S-100 protein, a-D-mannosidase, peanut lectin), (3) Definitive 진단: 전자 현미경상 racket 모양의 Birbeck granule, 또는 CD1a antigen(T6) 염색 양성일 때 진단 가능하다¹⁻⁴⁾.

3. 치료

LCH의 질병 경과를 관해와 재발을 반복할 수 있고, 단순 장기 침범의 경우(뼈, 림프절, 피부) 저절로 치유되는 수가 많다. 요붕증에 대해 desmopressin을 사용하는 등 임상 증상에 대한 치료와 합병증을 예방하는 치료를 함께 시행하여야 한다.

단일 골 병변의 치료로는 외과적 절제나 단순 curettage를 시행하고, 통증이 있는 경우는 병변 내 스테로이드를 주입한다. 최근에는 indomethacin을 사용하여 골병변에 도움이 된다는 보고도 있다.

LCH의 병인이 확실히 밝혀지지 않아 그동안 치료법이 확립되어 있지 않았으나, 진단기준과 병기에 대한 새로운 개념이 도입되어 많은 환자를 대상으로 전향적 연구가 가능하게 되었다⁵⁾. LCH의 치료는 병이 파급된 정도에 따라 “Single System(SS)” (뼈, 피부, 림프절, 폐, 중추신경계)과 “Multisystem(MS)” 질환으로 분류한다. SS 질환은 다시 “single site”와 “multi site” 침범으로 구분한다. MS 질환에서 자주 침범되는 간, 폐, 비장과 조혈기

관의 기능장애를 보이면 예후가 불량하므로 이 4 장기를 “risk organ”으로 구분한다.

LCH는 환자에 따라 상이한 질병경과를 보이므로 1990년 Histiocyte Society는 치료에 대한 반응의 평가 기준을 다음과 같이 새로 정의하였다.

- 1) 병소가 완전히 소실된 경우: No active disease(NAD)
- 2) 병소가 호전된 경우: Active disease(AD-better)
- 3) 병소가 일부 호전되었으나, 다른 부위에 새로운 병소가 발생한 중간 반응의 경우: AD-intermediate, mixed
- 4) 병소가 변화가 없는 경우: AD-intermediate, stable
- 5) 병소가 진행된 경우: AD-worse^{6, 7)}

1990년 이전에는 MS LCH의 치료로 보존적 치료법(병변이 진행되는 경우에만 적극적 치료)과, 이에 비해 강한 화학요법제로 관해도입과 유지요법을 시행하는 독일 계열의 치료법(DAL-HX 83/90)의 두 경향이 있었다. 두 치료법에서 사망률은 모두 20% 정도이었으나, 후기 합병증의 발생이 보존적 치료에서 67%, DAL-HX 치료 후에는 33%였고, 재발되는 경우도 DAL-HX에서 23% 정도로 낮아서, 적극적인 치료가 질병경과에 도움이 됨을 확인하였다.

1991년 Histiocyte Society에 의해 주도된 LCH I 연구는 vinblastine 또는 etoposide 단일 약제의 효과를 비교해 보았는데 두군 간에 의미 있는 차이는 없었다.

LCH II 연구에서는 경구 prednisone과 vinblastine 사용군과 여기에 etoposide를 추가한 군을 비교하였다. 간, 비장, 폐, 조혈기관 등 “risk organ”이 침범되었거나 2세 미만의 환자를 “risk” 환자군으로, 이러한 장기 침범이 없거나 2세 이상은 “low risk” 환자군으로 구분하였다. “Risk” 환자군은 arm A(prednisone+vinblastine 2약제)와 arm B(etoposide를 추가한 3약제)로 무작위 배정하였고, “low risk” 환자는 2약제로만 치료하였다. 모든 환자는 6-MP와 prednisone/vinblastine pulse를 사용하는 유지

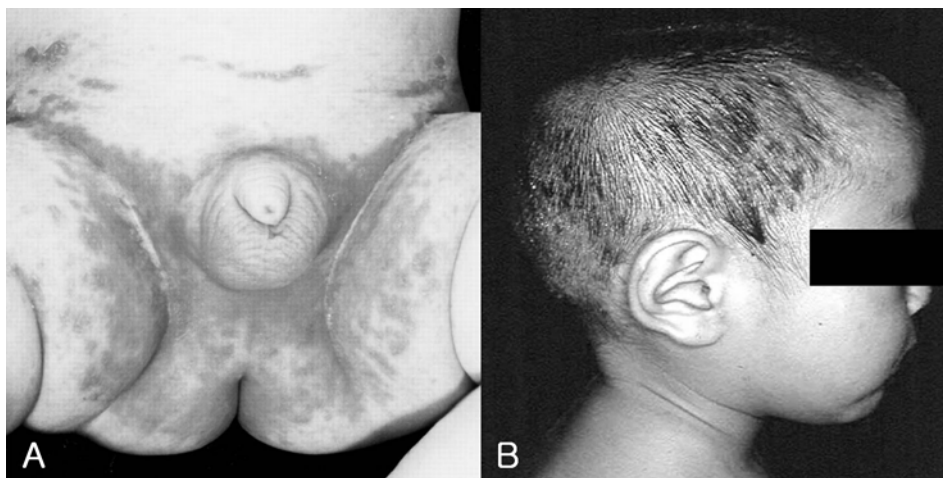


Fig. 3. Seborreic patterns of inguinal area (A) and scalp (B) skin lesions in patients with Langerhans cell histiocytosis.

요법을 시행 받았다. 전체 치료기간은 LCH I과 같이 24주(6개월)로 제한하였다. “Low risk”환자군은 89%가 6주째 검사에서 치료에 반응하였다. “Risk”환자군의 전체 반응율은 LCH I 보다 우수하고 DAL protocol과 비슷하였으며 arm A와 B의 치료효과에는 유의한 차이가 없었다.

“Risk organ”이 침범된 환자는 치료 후 6주 또는 12주에 질병 호전이 없는 경우 예후가 나빴으며 약 20% 정도의 높은 사망률을 보였다. LCH I과 II에서 사망한 환자들은 모두 적어도 진단시 “risk organ”이 한 부위 이상 침범되어 있었다. 따라서 “risk organ” 침범이 가장 중요한 예후 인자로 확인되었으며, 진단 시 연령(2세 미만)은 의미있는 독립 예후인자가 아님이 밝혀졌다³⁻⁵⁾.

Low risk와 risk 환자군 모두에서 완전관해(NAD) 후 2년 내에 재발될 확률이 50% 정도로 높은 편이었다. 이러한 결과는 LCH I과 유사하고 DAL 치료 보다는 재발율이 높으며, 이는 치료기간이 짧은 것에 기인한 것으로 보인다(DAL 치료법이 12개월인 반면에 LCH I, II는 6개월이었다).

LCH III 연구에서는 환자를 3군으로 분류하여 치료하였다.

- 1) risk organ이 하나 이상 침범된 MS 환자(“risk” 환자군)
- 2) risk organ 침범이 없는 MS 환자(“low risk” 환자군)
- 3) “Multifocal bone disease”가 있는 SS 환자군, 또는 연부 조직종창이 발생할 수 있는 국소 “special site” 침범 환자군(이러한 부위는 CNS 침범이 가능한 risk site로 간주되었다.)

“Risk”환자군은 prednisone, vinblastine, 6-MP(arm A)와 여기에 MTX를 추가한 arm B로 무작위 배정하여 1-2회 일차 치료를 시행한 후 반응에 따라 6-MP/MTX와 prednisone/vinblastine pulse로 12개월 기간의 유지요법을 시행한다.

“Low risk” 환자군은 prednisone+vinblastine의 표준 치료법을 사용 후 6-MP/MTX+pulse 요법에 의한 유지요법을 6개월 또는 12개월 사용하는 두 군으로 무작위 배정한다.

Multifocal bone 또는 special site 침범 환자군은 prednisolone+vinblastine 후 6개월의 pulse 요법(prednisolone/vinblastine)을 사용한다.

4. 치료불응성 환자에 대한 새로운 치료법

치료에 반응하지 않는 “risk” 환자는 약 75%의 높은 사망률을 보인다. Cyclosporin 단독 또는 dexamethasone 및 ATG와 함께 사용하는 치료법이 시도되었으나 확실한 치료효과는 증명되지 않았다⁸⁾. Myeloablative regimen을 사용한 조혈모세포이식(stem cell transplantation, SCT)이 시도되었으나 약 45%에 이르는 높은 이식관련 사망율이 관찰되었고, 최근 reduced intensity conditioning regimen을 사용하는 SCT(RIC-SCT)이 희망적인 치료결과를 보여주었다⁹⁾.

RIC-SCT에 잘 반응한 환자들은 이식 후 질환으로 부터의 회복이 아주 늦은 것이 특징이며, 이는 이 질환의 증상을 초래하는 cytokine 부하가 이식 후 아주 서서히 감소하는 것으로 해

석된다. 이러한 결과는 치료불응성 “risk organ” 침범 LCH에서 RIC-SCT이 유용하게 사용될 수 있음을 보여주었다.

최근 2-CDA(2-chlorodeoxyadenosine)와 Ara-C 병합요법이 치료불응성 LCH 환자군에서 효과가 있음이 보고되었다¹⁰⁾.

합병증은 약 30-50%의 환자에서 발생하는데, 가장 흔한 것은 정형외과적 문제, 청력 소실, 요붕증이며 드물게 만성 폐부전, 저신장, 성적 미성숙 등이 발생할 수 있다. 간을 침범하였을 경우 경화성 담관염, 섬유증, 간부전에 빠질 수 있다. 이차적인 악성종양으로 백혈병, 갑상선암, 악성 림프종, 중추신경계 종양 등이 발생할 수 있는데 특히 급성골수성백혈병이 가장 흔하다.

혈구포식 림프조직구증식증 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

드물지만 일단 발생하면 치명적인 질환으로 조식구와 대식세포가 과다하게 증식하여 적혈구, 백혈구, 혈소판 등의 혈구세포를 탐식함으로써 임상증상을 나타낸다. 발열, 간비종대, 범혈구감소증, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia 등이 특징이며, RES, 골수, 중추신경계를 잘 침범한다.

HLH는 일차성 HLH와 이차성 HLH로 분류된다. 일차성 HLH는 가족성 혈구포식 림프조직구증(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)으로 상염색체 열성 유전 양상을 보이며, 주로 영아기에 발현하여, 치료하지 않으면 수개월 내에 사망하는 치명적인 질환이다. 이차성 HLH는 감염, 면역질환, 악성종양과 연관되어 나타난다. 전신성 바이러스 감염과 더불어 조식구가 활발하게 증식하는 질환으로 세균, 진균, 원충 감염 후에도 올 수 있고 악성 조식구증식증과의 감별을 요한다.

HLH의 병인은 확립되어 있지 않으나, 비정상적인 면역반응에 의해 활성화된 T 림프구가 제어되지 않아 다량의 cytokine이 생성되어 macrophage 침윤이 촉진되고 cytokine network이 형성되는 것으로 생각된다.

HLH의 약 20-30%에서 발견되는 Perforin 유전자(PRF1)의 변이가 병인으로 생각되고 있으며, 최근 MUNC13-4, Syntaxin 유전자변이도 일부에서 발견됨이 보고되었다. 그러나 나머지 FHL과 이차성 HLH에 대한 유전자 결함은 아직 밝혀지지 않았다.

1991년에 Histiocyte Society에 의해 제안된 HLH를 진단하는데 필요한 5가지 소견은 1) 발열: 38.5℃ 이상 고열이 7일 이상 지속, 2) 비종대: 3 cm 이상 촉진, 3) 혈구감소증: 절대중성구 1,000/μL 이하, 혈소판 100,000/μL 이하, 혈색소 9.0 g/dL 이하, 중 적어도 2가지 이상, 4) Hypofibrinogenemia 또는 Hypertriglyceridemia: fibrinogen ≤150 mg/dL, 공복시 triglyceride ≥2.0 nmol/L, 5) 혈구세포탐식: 림프절, 비장, 골수에 악성종양의 침습없이 혈구세포 탐식관찰(Fig. 4) 등이다.

2004년에 진단기준으로 6) NK 세포 활성도의 감소 또는 부재, 7) Hyperferritinemia(>500 mg/L), 8) sIL-2 receptor(CD25)의 혈중 농도 증가(>2400 u/mL)의 3가지가 추가되었으며 상기 8개

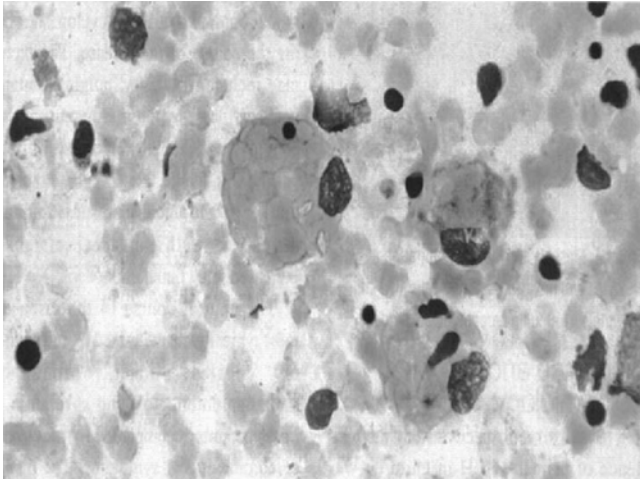


Fig. 4. Bone marrow biopsy from a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis showing large macrophages phagocytosing a white cell and multiple red cells.

Table 2. Diagnostic Guidelines for HLH-2004

Diagnosis established if <u>one of either 1 or 2 below</u> is fulfilled
1. A molecular diagnosis consistent with HLH
2. Diagnostic criteria for HLH (<u>5 out of 8 criteria</u>)
A) Initial diagnostic criteria
Fever ≥ 7 days
Splenomegaly
Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in peripheral blood)
Hgb (<9.0 g/L), Platelets ($<100 \times 10^9/L$)
ANC ($<1.0 \times 10^9/L$)
Hypertriglyceridemia and/or Hypofibrinogenemia
Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph node
B) New diagnostic criteria
Low or absent NK-cell activity
Ferritin ≥ 500 microgram/L
Soluble CD25 (sIL-2 receptor) $\geq 2,400$ U/mL

Table 3. Survival of HLH in 3 Largest Reports

Publication	Year	No. of Patients	Survival (%)
Janka	1983	121	5 (1-yr)
Arico, et al	1996	122	22 (5-yr)
HLH-94	2002	113	55 (5-yr)
		25 (familial)	51 (5-yr)

중 5개 이상이 증명되면 진단이 가능하다(Table 2).

1983년 Janka 등의 121명의 HLH 환자 관찰에서 생존율 5%를 보고했고¹¹⁾, 1996년 Arico 등은 122명의 관찰에서 22%의 5년 생존율을 보고했다¹²⁾. 후자의 연구에서 SCT 후의 생존율이 66%로, 이식하지 않은 환자군의 생존율 12.1% 보다 월등히 좋은 결과를 보여, 면역억제치료 후 SCT를 반드시 시행하는 것이 필요함을 보고하였다.

대부분의 사망 환자가 발병 2개월 이내에 출혈이나 기회감염

으로 사망하며, HLH-94 연구에서 20-25%의 환자가 SCT 전에 질병의 재발, 특히 CNS 침범으로 사망함이 관찰되었다. Histiocyte Society의 HLH-94 치료법은 dexamethasone+etoposide를 8주간 사용하는 관해도입치료 후 dexamethasone+etoposide+cyclosporin의 유지요법을 시행하였다. 또한 CNS 침범 증상이 있거나 첫 2주의 치료에 반응하지 않는 경우에는 MTX 척추강 내 주입을 시행하였다. HLH-94 치료 결과, 3년 생존율이 55%, SCT를 시행받은 환자는 62%로 생존율이 크게 향상되었다(Table 3).

HLH-2004 치료법은 질병 초기의 사망률을 줄이기 위해 cyclosporin을 관해도입 치료에 포함시켰다. 또한 FHL의 가족력이 있거나, FHL의 유전자 이상이 있는 경우, 관해도입치료에 잘 반응하지 않는 경우 SCT를 시행한다. 이식 전 CNS 질환으로 진행되는 환자들 때문에 치료성적이 나쁘므로, 뇌MRI로 CNS 질환의 조기 발견이 필요하다. CNS 질환이 발견되면 HLH 치료를 즉시 시작하고 이어서 SCT로 진행하는 것이 좋으며, RIC-SCT이 이식관련 사망율을 줄일 수 있다.

HLH-94 치료의 결과(1995-2000), SCT를 시행받은 86명의 3년 생존율이 $64 \pm 10\%$ 로 공여자 유형에 따라 matched related donor(MRD) $71 \pm 18\%$ (n=24), matched unrelated donor(MUD) $70 \pm 16\%$ (n=33), haploidentical $50 \pm 24\%$ (n=16), mismatched MUD $54 \pm 27\%$ (n=13)이었다. SCT시 HLH가 활동성(active disease)이었던 군(n=37)의 3년 생존율이 54%로 비활동성(non-active disease) 군(n=49) 71%보다 낮았다.¹³⁾

이 연구의 결과를 근거로 다음 사항이 제시되었다. 1) MRD나 MUD 이식의 성적 차이가 크지 않으며 mismatched 공여자를 이용한 이식도 고려되어야 한다. 2) HLH가 활동성 상태라고 해서 SCT 대상에서 자동적으로 제외해서는 안된다. 3) 이식 전 처치에 etoposide를 포함하는 것이 치료 성적을 향상시킬 수 있다.

한국조직구증식증 연구회에서 1996년부터 2005년까지 10년간 국내 HLH 환자에 대해 조사한 결과에 의하면 등록된 129명중 16명의 환자가 SCT를 시행받았으며, SCT의 원인으로는 치료에 반응하지 않거나(persistent) 또는 reactivation된 환자가 13례, FHL가 3례였다. 공여자 유형은 MUD 8례, MRD 5례, 제대혈 3례였다. 3년 생존율이 $81.2 \pm 9.7\%$ 로 chemoimmunotherapy만을 시행받은 군(n=86)의 $54.3 \pm 5.9\%$ 보다 유의하게 높은 생존율을 보였다($P=0.05$)¹⁴⁾.

일차성(primary) HLH, 즉 FLH의 완치 가능한 치료는 동종 SCT 밖에 없다¹³⁾. FHL 환자에서 SCT를 시행하기 위해서는 적합한 공여자를 찾는 것과 SCT 시행 때 까지 환자를 합병증 없이 살려놓아야 한다는 점이 관건이다.

FHL와 중증 또는 치료 불응성 이차성 HLH 환자의 경우 적합한 공여자가 있으면 가급적이면 질환 상태가 비활동성일 때 SCT를 시행한다. 8주간의 초기 치료 후 완전관해가 온 이차성 HLH는 reactivate 된 경우에 한해서 SCT를 시행한다.

조혈모세포 공여자로 HLA 일치 공여자가 선호된다. 나이가 먹은 형제의 경우 유병가능성은 떨어지지만 유병 여부를 판단할 수 있는 연령기준은 없다.

Perforin, Munc, Syntaxin 등 유전적 표지자 검사가 가능하지 않은 경우에는 NK세포 활동도가 면역 장애의 대리 표지자로 간주되나, 건강한 형제도 NK세포 활동도가 낮게 나올 수 있다¹⁵⁾. HLA 일치 혈연 공여자가 없는 경우, HLA 일치 비혈연 공여자를 이용한 SCT가 추천된다. 만약 HLA 일치 비혈연 공여자도 없는 경우 HLA 불일치 공여자를 이용하거나 제대혈 이식이 가능하다. HLA 불일치 이식의 성적도 향상되고 있으며¹⁶⁻²⁰⁾, 골수 채취가 어려운 경우 말초혈 SCT를 고려한다.

HLH-2004 치료법은 FHL의 가족력이 있거나, FHL의 유전자 이상이 있는 경우, 관해도입치료에 잘 반응하지 않는 경우, 관해 도입 후 reactivation이 된 경우 SCT를 시행한다. 이식 전 CNS 질환으로 진행되는 환자들 때문에 치료성적이 나쁘므로, 뇌 MRI로 CNS 질환의 조기 발견이 필요하다. CNS 질환이 발견되면 HLH 치료를 즉시 시작하고 이어서 SCT로 진행하는 것이 좋다.

SCT의 전처치로는 busulfan 2 mg/kg po(또는 1.6 mg/kg iv) 1일 2회 4일간(D-8~D-5), etoposide 30 mg/kg iv(D-4), cyclophosphamide 60 mg/kg iv 2일간(D-3, D-2)이 추천된다. RIC-SCT이 이식관련 사망율을 줄일 수 있을 것으로 생각되나, 아직 생존율 향상을 말하기에는 자료가 부족하다. 조혈모세포는 T세포를 depletion 하지 않고, TNC $\geq \times 10^8$ /kg이 권장된다²¹⁾.

GVHD 예방으로 D-1부터 3 mg/kg cyclosporin 지속 정제를 시작하여 식사가 가능해지면 경구복용으로 전환하고 6-12개월간 사용한다. 단기간 MTX(D+1, +3, +6)를 병용하며 제대혈이식이나 간기능이 저하되어 있는 환자의 경우과 같이 필요하면 MTX 대신 Mycophenolate mofetil(MMF)을 사용할 수 있다.

비혈연 이식에서는 추가로 ATG를 사용하는 경우도 있다.

References

- 1) Sullivan JL, Woda BA. Lymphohistocytie disorders. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg DG, Look AT, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th edition. WB Saunders Co, Philadelphia. 2003;1375-95.
- 2) Ladisch S, Jaffe ES. Histiocytosis. In:Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2002;733-50.
- 3) Shahlaee AH, Arceci RJ. Histiocytic disorders. In:Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editors. Pediatric hematology. 3rd ed. Malden:Blackwell Publishing, 2006:340-59.
- 4) Donadieu J, Egeler M, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update. In:Weitsman S, Egeler R, editors. Histiocytic disorders of children and adults. 1st ed. Cambridge:Cambridge University Press, 2005:95-129.
- 5) Ladisch S, Gadner H. Treatment of Langerhans cell histiocytosis-evolution and current approaches. Br J Cancer 1994;70:41-6
- 6) Broadbent V, Gadner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12:327-38.
- 7) Gadner H, Grosis N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al. Histiocyte Society. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. J Pediatr 2001;138:728-34.
- 8) Minkov M, Grois N, Braier J, Rosso D, Arico M, Broadbent V, et al for Histiocytosis Society: Immunosuppressive treatment for chemotherapy resistant multisystem Langerhans cell histiocytosis. Med Pediatr Oncol 2003;40:253-6.
- 9) Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A, Minkov M, Grois N, Unger E, et al. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant 2005;36:215-25.
- 10) Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, Munzer M, Parker L, Ouache M, et al. Multicenter pilot study of 2-CdA and Ara-C combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. Eur J Cancer 2005;41:2682-9.
- 11) Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr 1983;140:221-30.
- 12) Arico M, Janka G, Fischer A, Henter J-I, Blanche S, Elinder G, et al, for the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Diagnosis, treatment and prognostic factors. Report of 122 children from the international registry. Leukemia 1996;10:197-203.
- 13) Henter J-I, Samuelsson-Horne AC, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immuno-chemotherapy and bone marrow transplantation. Blood 2002;100:2367-2373.
- 14) Youn HS, Song JS, Im HJ, Seo JJ, Moon HN, Ghim T, et al. The preliminary outcome of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Korea. Abstrat book of the 11th Congress of the Asia Pacific Bone Marrow Transplantation 2006:85.
- 15) Sullivan KE, Delaat CA, Douglas SD, Filipovich AH. Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. Pediatr Res 1998;44:465-8.
- 16) Baker KS, DeLaat CA, Steinbuch M, Gross TG, Loechelt B, Harris R, et al. Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related or unrelated bone marrow transplantation. Blood 1997;89:3857-63.
- 17) Jabado N, de Graeff-Meeder ER, Cavazzana-Calvo M, Haddad E, Deist F, Benkerrou M, et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with bone marrow transplantation from HLA genetically nonidentical donors. Blood 1997;90:4743-8.
- 18) Imashuku S, Hibi S, Todo S, Sako M, Inoue M, Kawa K, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with hemophagocytic syndrome (HPS) in Japan. Bone

- Marrow Transplant 1999;23:569-72.
- 19) Horne AC, Janka G, Egeler RM, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Brit J Haematol* 2005;129:622-30.
 - 20) Ouachee-Chardin M, Elie C, Deist F, Mahlaoui N, Picard C, Neven B, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis; A single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006;28:743-50.
 - 21) Treatment Protocol of the Second International HLH Study 2004 (HLH-2004).