

소아에서 발생한 혈구탐식증후군의 예후인자로서 혈청 빌리루빈의 의의

양혜경, 송귀정, 전소은

부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Significance of serum total bilirubin as a prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood

Hea Kyoung Yang, Gui Joung Song, So Eun Jun

Department of Pediatrics, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening disease. Despite of proper treatment and improving treatment regimens, HLH patients still show a fatal prognosis. Therefore the evaluation of prognostic factor is important and there are many studies about hyperbilirubinemia as a prognostic factor in HLH. So we studied the prognostic value of hyperbilirubinemia in HLH children.

Methods: A retrospective analysis was performed about 33 patients who were diagnosed with HLH at Pusan National University Hospital and Yangsan Pusan University Hospital between January 2000 to December 2012. We reviewed the clinical characteristics, laboratory findings, and results of treatment to identify hyperbilirubinemia as a prognostic factor in HLH patients.

Results: The median age of patients at diagnosis was 32 months. Most of patients presented with fever, pale appearance, abdominal pain and jaundice. Forty-eight point five percentage of patients showed normal serum bilirubin level (<2.0 mg/dL) and 51.5% showed hyperbilirubinemia (≥ 2.0 mg/dL). In normal serum bilirubin group, 1 patient (6.3%) was relapsed and 1 patient (5.9%) was relapsed in hyperbilirubinemia group. In the hyperbilirubinemia group, the mortality was higher than the normal bilirubin group but, there was no statistical significance.

Conclusion: As a prognostic factor serum bilirubin at diagnosis in HLH patients, there was no significant correlation between hyperbilirubinemia and poor outcome. But, our study has a limitation that the number of patients is too small and almost showed good prognosis.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Serumbilirubin; Prognostic factor

서론

혈구탐식증후군(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)은 자연살해세포와 세포독성 T세포의 기능이상에 의해 발생

되는 면역질환으로 임상증상으로는 발열, 간비종대, 범혈구 감소증, 고중성지방혈증, 저섬유소원증, 그리고 골수나 다른 장기에서의 혈구탐식작용을 나타낼 수 있다[1]. 또한 골수, 간비장, 피부 병변 등의 조직검사에서 혈구탐식세포가 증가한 병리학적 특징을 찾아볼 수 있다[2].

과거 2차성 혈구탐식증후군의 생존율에 대한 후향성 연구에 따르면 증상이 나타난 이후로부터 평균 생존율은 1개월 미만이며, 진단된 이후 1년 평균 생존율은 5%밖에 되지 않는다고 보고하였다. 하지만, 최근 혈구탐식증후군의 효과적인 초기치료로 항암제와 면역억제제의 복합치료 및 면역글로블린,

Received: May 28, 2014, Revised: August 13, 2014,
Accepted: August 20, 2014

Corresponding Author: So Eun Jun, Department of Pediatrics, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: +82-51-240-7298, Fax: +82-51-248-6205
E-mail: newwife99@hanmail.net

스테로이드와 사이클로스포린의 병합요법과 조혈모세포이식(hematopoietic cell transplantation)의 발달로 5년 생존율은 50-70%에 달한다[3].

혈구탐식증후군 환자들의 생존율이 이와 같이 향상되었다고는 하지만, 과활성화된 혈구탐식세포들은 골수 뿐만 아니라, 비장, 간, 림프절, 폐, 그리고 뇌 등의 여러 장기에 침투하여 범혈구감소증이나 간부전, 다발성 기관 부전 증후군 등을 야기한다[4-6]. 이와 같이 혈구탐식증후군을 진단받은 환자들은 다양한 병의 경과를 겪게 되고 적절한 초기치료에도 치명적인 경과를 보일 수 있기에 새롭게 혈구탐식증후군을 진단받은 환자의 예후를 예측하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. Trottestam 등[7]은 진단시의 고빌리루빈혈증, 고페리틴혈증, 중추신경계 침범이 나쁜 예후인자가 될 수 있다고 하였다. Trottestam 등[8]은 고빌리루빈혈증을, Imashuku 등[9]은 페리틴, 젖산탈수소효소, 염증성사이토카인을, Horne 등[10]은 뇌척수액검사에서 증가된 총 세포수와 단백질을, Lin 등[11]은 혈청 페리틴 수치와 감소속도를 혈구탐식증후군의 예후인자로 언급하였다.

지금까지의 많은 연구를 살펴보면, 고빌리루빈혈증은 혈구탐식증후군의 진단기준에는 해당하지 않지만 예후에 영향을 미치는 인자로 알려져 있기에, 저자들은 부산대학교병원 소아청소년과에서 2000년 1월부터 2012년 12월까지 혈구탐식증후군으로 진단받은 환자를 대상으로 진단 시 및 치료 중 혈청 빌리루빈과 예후와의 상관관계에 대해 조사하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 2012년 12월까지 부산대학교병원과 양산부산대학교병원 소아청소년과에 입원하여 혈구탐식증후군으로 진단받은 56명의 환자 중 최종적으로 다른 질환으로 진단된 23명을 제외한 33명 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

혈구탐식증후군의 진단은 HLH-2004에서 제시된 개정된 진단기준에 의하여 분자생물학적으로 혈구탐식증후군과 연관된 유전자 진단이 되거나 발열, 비장종대, 혈구감소증, 고중성지방혈증 또는 저섬유소원증, 골수나 비장, 림프절에서 혈구탐식세포의 관찰, 자연살해세포 활성도의 감소 혹은 부재, 고페리틴혈증($>500 \mu\text{g/L}$), CD25의 혈중농도 증가 중에서 5가지 이상을 만족하는 경우 진단하였다. 치료는

HLH-2004 프로토콜, 면역글로불린, 스테로이드와 사이클로스포린의 병합요법, 조혈모세포이식을 시행하였고, 조혈모세포이식을 시행받은 환자는 1명이었다.

2. 방법

대상이 된 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였으며, 진단 시 나이, 성별, 내원 시 발열유무와 복통, 안색창백 및 황달 등의 임상증상, 신체검진에서 간비종대와 림프절비대, 피부발진의 유무, 혈액검사와 골수검사 결과, 중추신경계 예방의 유무를 포함한 치료방법 및 치료 경과, 재발유무, 합병증에 대해 조사하였다. 환자들을 진단 시 혈청 빌리루빈이 2.0 mg/dL 미만인 정상군과 2.0 mg/dL 이상인 고빌리루빈혈증군으로 나누어 비교하였다. 검사소견으로 전혈구검사, 혈청 아스파르테이트아미노전달효소, 혈청 알라닌아미노전달효소, 젖산탈수소효소, 빌리루빈, 간접 빌리루빈, 중성지방, 섬유소원, 페리틴, 프로트롬빈시간, 활성화부분트롬보플라스틴시간, soluble IL-2를 조사하여 두 군 사이의 상관관계를 분석하였다. 두 군간의 치료 결과는 완치, 재발, 사망, 그리고 추적관찰의 실패로 나누어 분석하였다.

3. 통계

대상군별, 시점 차이를 살펴보기 위하여 평균차이 검증인 t-test를 이용하여 분석을 실시하였다. 범주형 자료에서 비모수 기법인 경우 교차분석(p)과 Kaplan-Meier 생존분석을 실시하여 집단간의 차이를 살펴보았다. 본 연구의 실증분석은 모두 유의수준 $p < 0.05$ 에서 검증하였으며, 통계처리는 SPSSWIN 21.0 프로그램을 사용하여 분석하였다.

결 과

1. 진단 시 임상 양상

혈구탐식증후군을 최종적으로 진단받은 환자는 모두 33명이었다. 진단 시 나이의 중앙값은 32개월이며, 남녀비는 1:1.2였다. 진단 시 임상증상으로는 33명 모두 발열을 보였으며, 안색창백 10명(30.3%), 복통 8명(12.5%), 황달이 5명(15.1%)에서 관찰되었으며, 그 외 11명(33.3%)에서는 경련, 골수염, 뇌염, 부종, 신부전의 증상을 보였다. 신체검진에서 간비대 25명(75.6%), 비장비대가 20명(60.6%)으로 가장 많

왔고, 림프절비대 4명(12.1%), 피부발진은 7명(21.2%)에서 관찰되었다. 치료는 HLH-2004 치료 가이드라인에 따라 치료한 환자가 23명(69.7%), 면역글로불린으로 치료한 환자가 5명(15.5%), 스테로이드와 사이클로스포린의 병합요법으로 치료한 환자가 1명(3.0%)이었고, 조혈모세포이식을 시행한 환자는 1명이었다(Table 1).

정상군에서는 남자 7명(43.8%), 여자 9명(56.3%)으로 남녀 비는 1:1.28이었고, 고빌리루빈혈증군에서는 남자 8명(47.1%), 여자 9명(52.9%)으로 남녀 비는 1:1.12였다. 두 군의 진단 시 나이의 중앙값은 정상군이 32.5개월, 고빌리루빈혈증군이 24개월이었다(Table 2).

2. 진단 시 검사소견

전혈구 검사에서 백혈구 수는 정상군에서 4,125.0±3,544.8/ μ L이고, 고빌리루빈혈증군에서는 4,617.6±3,587.2/ μ L로 고빌리루빈혈증군에서 더 높았으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.694$). 혈색소는 정상군에서 9.6±2.2 g/dL였고, 고빌리루빈혈증군에서 9.4±2.2 g/dL였으며, 혈소판 수의 평

Table 1. Patient demographics and characteristics (n=33)

Characteristic	N (%)
Sex	
Male	15 (45.5)
Female	18 (54.5)
Age at diagnosis (mo)	
Median (range)	32 (3-192)
Symptoms at the diagnosis	
Fever	33 (100)
Abdominal pain	8 (12.5)
Pale appearance	10 (30.3)
Jaundice	5 (15.1)
Others ^{a)}	11 (33.3)
Physical examination	
Hepatomegaly	25 (75.6)
Splenomegaly	20 (60.6)
Lymphadenopathy	4 (12.1)
Skin rash	7 (21.2)
Treatment regimen	
HLH-2004	23 (69.7)
Steroid+cyclosporin	1 (3.0)
Immunoglobulin	5 (15.5)
None	4 (12.1)

HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis.

^{a)}Others are seizure, osteomyelitis, encephalitis, edema, and renal failure.

균값은 정상군에서 76,050/ μ L이고, 고빌리루빈혈증군에서 47,058/ μ L로 정상군에서 혈소판이 더 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.07$).

혈청 총 빌리루빈은 정상군에서 0.8±0.6 mg/dL이고, 고빌리루빈혈증군에서 5.0±3.0 mg/dL이다. 간접 빌리루빈은 정상군에서 0.4±0.4 mg/dL이고, 고빌리루빈혈증군에서 3.4±2.7 mg/dL를 보였고, 혈청 페리틴은 정상군이 13,195.8±17,915.1 ng/dL이고, 고빌리루빈혈증군은 9,156.8±8,433.3 ng/dL로 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.4$).

정상군의 프로트롬빈시간(international normalized ratio)은 0.9±0.4, 고빌리루빈혈증군이 1.4±0.5로 고빌리루빈혈증군이 통계학적으로 의미있게 높았다($p<0.05$) (Table 3).

Table 2. Comparison of demographics between normal and hyperbilirubinemia group

Characteristic	Normal group N (%)	Hyperbilirubinemia group N (%)	<i>p</i> -value
Sex			
Male	7 (43.8)	8 (47.1)	
Female	9 (56.3)	9 (52.9)	
Age at diagnosis (mo)			
Median (range)	32.5(3-192)	24 (3-181)	
Symptoms at the diagnosis			
Fever	16 (100.0)	17 (100)	
Abdominal pain	2 (12.5)	6 (35.3)	
Pale appearance	4 (25.0)	6 (35.3)	0.72
Jaundice	2 (12.5)	3 (17.6)	
Others ^{a)}	4 (25.0)	7 (41.1)	
Physical examination			
Hepatomegaly	11 (68.7)	13 (76.4)	
Splenomegaly	11 (68.7)	9 (52.9)	
Lymphadenopathy	3 (18.7)	3 (17.6)	0.90
Skin rash	5 (31.2)	2 (11.7)	
Treatment			
HLH-2004	10 (62.5)	13 (76.5)	
Steroid+cyclosporin	1 (6.3)	0 (0)	
Immunoglobulin	3 (18.8)	2 (11.8)	0.66
None	2 (12.5)	2 (11.8)	
CNS prophylaxis			
Intrathecal ^{b)}	0 (0)	3 (17.6)	
None	16 (100.0)	14 (82.4)	

HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; CNS, central nervous system.

^{a)}Other symptoms are seizure, osteomyelitis, encephalitis, edema, and renal failure.

^{b)}Intrathecal chemotherapy is methotrexate.

Table 3. Comparison of laboratory findings between normal and hyperbilirubinemia group

Characteristic	Normal n=16	Hyperbilirubinemia n=17	p-value
WBC (μ L)	4,125.0 \pm 3,544.8	4,617.6 \pm 3,587.2	0.69
Hb (g/dL)	9.6 \pm 2.2	9.4 \pm 2.2	0.85
Platelet (μ L)	76,050 \pm 52,887	47,058 \pm 35,294	0.07
Neutrophil count (μ L)	1,719.8 \pm 2,295.0	952.5 \pm 793.0	0.20
AST (IU/L)	443.5 \pm 491.4	1,422.5 \pm 2,901.8	0.19
ALT (IU/L)	221.1 \pm 272.9	3,189.7 \pm 2,044.8	0.12
LDH (IU/L)	2,543.1 \pm 2,344.6	3,189.7 \pm 2,044.8	0.12
Total bilirubin (mg/dL)	0.8 \pm 0.6	5.0 \pm 3.0	<0.01
Direct bilirubin (mg/dL)	0.4 \pm 0.4	3.4 \pm 2.7	<0.01
Triglyceride (mg/dL)	191.5 \pm 113.2	242.8 \pm 142.2	0.26
Fibrinogen (mg/dL)	190.8 \pm 71.6	326.3 \pm 510.4	0.43
Soluble IL-2	11,532.6 \pm 13,803.6	7,888.8 \pm 9,666.6	0.38
Ferritin (ng/dL)	13,195.8 \pm 17,915.1	9,156.8 \pm 8,433.3	0.40
PT (INR)	0.9 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5	0.01
aPTT (sec)	73.2 \pm 113.7	54.8 \pm 15.6	0.52

Values are presented as mean \pm standard deviation.

WBC, white blood cell; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time.

3. 치료 및 경과

정상군 16명의 환자 중 10명(62.5%)을 HLH-2004 치료 가이드라인에 따라 치료하였으며, 3명(18.8%)은 면역글로불린 단독요법, 1명(4.3%)은 스테로이드와 사이클로스포린의 병합요법으로 치료하였으며, 2명(12.5%)은 대증적 치료를 하였다. 고빌리루빈혈증군 17명의 환자 중 13명(76.5%)은 HLH-2004 치료 가이드라인에 따라 치료하였으며, 2명(11.8%)은 면역글로불린단독요법으로, 2명(11.8%)은 대증적 치료를 하였다. 두 군간의 치료방법의 유의한 차이는 없었다($p=0.66$).

4. 예후

치료 결과는 완치, 재발, 사망, 그리고 추적관찰의 실패로 분류하였다. 정상군에서 완치된 경우는 12명(75.0%)이며, 고빌리루빈혈증군에서는 완치된 경우는 11명(64.7%)이었다. 또한 재발된 경우는 정상군이 1명(6.3%), 고빌리루빈혈증군이 1명(5.9%)이었다. 전체 생존율과 무합병증 생존율을 살펴보았을 때 두 군간의 의미 있는 차이는 없었다(Fig. 1).

정상군에서는 7명(43.7%)에서 폐렴과 폐출혈, 뇌염, 급성 호흡곤란증후군을 보였고, 이중 2명(6.3%)이 각각 급성호흡곤란증후군과 뇌염으로 사망하였다. 고빌리루빈혈증군에서

Table 4. Outcomes between normal and hyperbilirubinemia group

Characteristic	Normal N (%)	Hyperbilirubinemia N (%)
Outcome		
Complete remission	12 (75.0)	11 (64.7)
Relapse	1 (6.3)	1 (5.9)
Expired	2 (12.5)	4 (23.5)
F/U loss	1 (6.3)	1 (5.9)
Complications		
Yes ^{a)}	7 (43.7)	11 (64.7)
No	9 (56.2)	6 (35.2)

^{a)}Complications are oral candidiasis, pneumonia, pulmonary hemorrhage, acute respiratory distress syndrome, viral encephalitis, pleural effusion, brain infarction, and posterior reversible encephalopathy syndrome.

F/U, follow up.

는 11명(64.7%)이 구강 칸디다증의 감염, 폐렴, 뇌수막염과 경련, 가역적 후백질뇌병증 증후군을 보였다. 이중 4명(23.5%)이 사망하였고, 이 가운데 폐출혈과 패혈증으로 1명, 폐출혈로 1명, 1명은 급성신부전과 급성호흡곤란증후군, 1명은 뇌출혈이 악화되어 사망하였다.

두 군간의 재발을 살펴보았을 때 정상군에서는 1명(6.3%)이 치료 종료 후 14일만에 재발하였으며, 고빌리루빈혈증군에서는 1명(5.9%)이 치료 종료 후 69일만에 재발하였다 (Table 4).

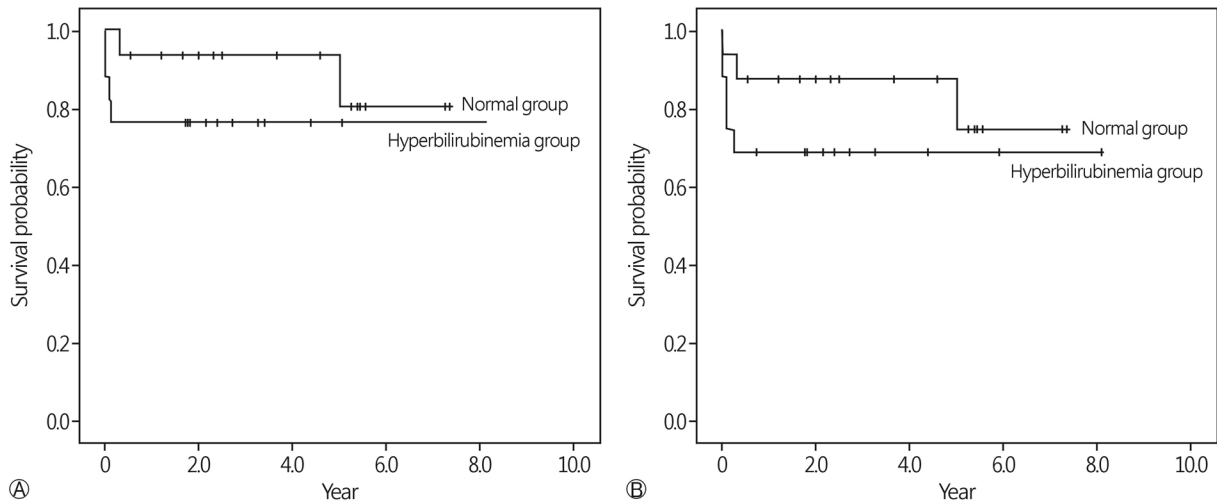


Fig. 1. Kaplan-Meier estimate of overall survival (A) and event free survival (B).

고찰

혈구탐식증후군은 크게 두 범주로 분류하는데, 1차성 혹은 가족성 혈구탐식증후군은 산발적으로 발생하거나 가족력을 가진다. 가족성 혈구탐식증후군(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis)은 1952년 Farquhar와 Claireaux에 의해 처음으로 기술되었다[12]. 가족성 혈구탐식증후군은 특정 유전자변이와 연관성이 있고 상염색체 열성유전하며, 대개 생후 2년 이내 진단되고 100,000명 출생당 1.2명의 발병률을 보인다고 알려져 있다[13-15]. 2차성 혈구탐식증후군은 감염이나 악성질환, 자가면역질환, 그리고 약제 등에 의해 발생할 수 있으며, 특히 Epstein-Barr virus 감염과 연관되어 발생한다고 알려져 있다[16].

1991년 Histiocyte Society에서 제시한 혈구탐식증후군의 5가지 진단기준은, 1) 7일 이상 지속되는 38.5°C 이상의 발열, 2) 비장비대, 3) 절대중성구수 1,000/ μ L 이하, 혈소판 수 $100 \times 10^9/L$ 이하, 혈색소 9.0 g/dL 이하 중 2개 이상을 포함하는 혈구감소증, 4) 고중성지방혈증(≥ 3.0 mmol/L), 그리고 /또 섬유소원증(≤ 1.5 g/dL), 5) 골수, 림프절 또는 비장에서 악성종양의 증거 없이 혈구탐식세포의 관찰 등이다. 여기에 2004년 6) NK 세포활성도 감소 또는 부재, 7) 고페리틴혈증(>500 mg/L), 8) soluble IL-2 receptor (CD25)의 혈중농도 증가($>2,400$ U/mL)의 3가지가 추가되었고, 이 8가지 진단기준 중 5가지 이상을 만족하면 혈구탐식증후군으로 진단할 수 있다[1].

혈구탐식증후군은 임상증상이 다양하고 검사소견이 비특

이적이어서 다른 질환으로 진단하고 치료하다가 진단이 늦어지게 되는 경우가 많다. 또한 이유 없이 지속되는 발열을 보이는 환자들에게서 혈구탐식증후군이 중요한 감별진단으로 고려되지 않아 진단에 필요한 검사가 늦어지게 되어 치료 결과가 좋지 않은 경우가 많다[17,18]. 최근에는 항암제와 면역억제제의 병합요법이나 스테로이드를 이용한 초기 치료와 조혈모세포이식으로 혈구탐식증후군의 치료에 큰 성과를 보이고 있다. 하지만 적절한 치료에도 불구하고 여전히 높은 사망률을 보이고 있어 나쁜 예후를 조기에 예측하고 치료를 하는 것은 임상에게 큰 과제로 남겨져 있다.

이에 본 연구는 혈구탐식증후군을 진단받은 33명의 환자를 대상으로 혈구탐식증후군을 진단받고 치료를 시작하기 전의 임상적 정보와 혈액학적 정보를 조사하였다. 진단 시 혈청 빌리루빈의 높은 수치가 예후에 영향을 미치는 인자인지를 알아보기 위하여 혈청 총빌리루빈 2.0 mg/dL를 기준으로 정상군과 고빌리루빈혈증군으로 나누어 두 군간의 임상증상과 혈액검사의 특징의 차이를 비교하였다.

본 연구의 대상이 되었던 33명의 환자군 분석에서 성별, 진단 시 나이, 발열, 복통, 안색창백이나 황달 등의 내원 시 임상증상, 그리고 간비종대 혹은 림프절 비대나 피부 발진의 신체검진에서는 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 23명의 환자는 HLH-2004 치료 가이드라인에 의해 치료하였고, 1명은 스테로이드와 사이클로스포린의 병합요법으로 치료하였고, 5명은 면역글로불린으로, 나머지 4명은 치료 없이 자연 호전되었다.

Trottestam 등[8]은 혈구탐식증후군으로 진단받은 소아에서 조기사망과 연관 있는 예후인자를 알아보기 위해 232명

의 환자를 대상으로 코호트 분석을 이용하여 진단 시 고빌리루빈혈증, 고페리틴혈증, 뇌척수액세포가 나쁜 예후인자이며, 치료 시작 2주 뒤에는 혈소판감소증과 고페리틴혈증이 나쁜 예후인자라고 언급하였다. 진단 시 혈청 빌리루빈 >50 μmol , 페리틴 >2,000 $\mu\text{g/L}$, 뇌척수액 세포수 >100 $\times 10^6/\text{L}$ 인 경우나, 치료 2주 후 혈소판수 <40 $\times 10^9/\mu\text{L}$, 페리틴 >2,000 $\mu\text{g/L}$ 의 수치를 보이거나, 지속되는 발열과 빈혈이 있는 경우도 예후가 나쁘다. 또한 치료에도 불구하고 조기사망을 한 환자들의 특징적인 임상증상으로 황달, 전신부종 및 크레아티닌의 증가가 있다고 하였다.

Kogawa 등[19]도 진단 시 고빌리루빈혈증(>1.8 mg/dL)을 의미 있는 나쁜 예후인자라 언급하였으나, 본 연구에서는 혈청 빌리루빈이 진단 시 정상군과 상승되어 있는 군 간의 생존기간과 생존율의 차이는 없었다.

Imashuku 등[9]은 일본의 비가족성 혈구탐식증후군 82명의 환자를 대상으로 한 후향성 연구에서 페리틴, 젓산탈수소효소 그리고 염증성사이토카인을 치료반응에 대한 결과를 예측 가능한 값으로 언급하였다. 그리고 Horne 등[10]은 뇌척수액검사에서 총 세포수와 단백질의 증가가 높은 사망률과 연관 있음을 밝혔고, Lin 등[11]은 페리틴 수치의 감소와 사망률의 감소가 의미 있는 상관관계를 보인다고 하였다.

앞선 많은 연구에서 보고된 바에 따르면 고빌리루빈혈증은 혈구탐식증후군의 진단기준은 아니지만, 치료 후 결과에 대한 예후인자로서의 의미를 가진다고 알려져 있었다. 그러나 본 연구에서 혈청 빌리루빈의 정상 혹은 증가는 혈구탐식증후군을 진단받은 환자들의 좋은 예후나 나쁜 예후인자로서의 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 본 연구는 몇몇 연구에서 진단 시 빌리루빈의 높은 수치가 불량한 예후인자로 작용한다는 발표들과 달리, 빌리루빈이 정상군과 상승되어 있는 군 간의 치료결과는 유의한 차이를 보이지 않아 예후를 예측하기에는 제한이 있다는 것을 보고하는 바이다. 하지만 단일기관에 입원한 환자들을 대상으로 후향적으로 의무기록이 분석되었으며, 연구 대상에 포함이 되었던 환자수가 적은 점이 제한점이라 할 수 있겠다.

ACKNOWLEDGEMENT

본 연구는 2014년도 부산대학병원 임상연구비 지원으로 이루어졌습니다.

REFERENCES

- Henter JI, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
- Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:92-8.
- Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:127-31.
- Gürgey A, Göğüş S, Ozyürek E, Aslan D, Gümrük F, Cetin M, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:367-71.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012;63:233-46.
- Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991;18:29-33.
- Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118:4577-84.
- Trottestam H, Berglöf E, Horne A, Onelöv E, Beutel K, Lehmborg K, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr* 2012;101:313-8.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997;130:352-7.
- Horne A, Trottestam H, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008;140:327-35.
- Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, Kozinetz CA, McClain KL. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:154-5.
- Bell RJ, Brafield AJ, Barnes ND, France NE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1968;43:601-6.
- Aricò M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10:197-203.
- Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428-35.
- Allen M, De Fusco C, Legrand F, Clementi R, Conter V, Danesino C, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica* 2001;86:499-503.

16. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JL. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44.
17. Seo JY, Seo DD, Jeon TJ, Oh TH, Shin WC, Choi WC, et al. A case of hemophagocytic syndrome complicated by acute viral hepatitis A infection. *J Hepatol* 2010;16:79-82. Korean.
18. Cho EY, Kim KH, Kim WS, Yoo KH, Koo HH, Ko YH. The spectrum of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in Korea: incidence of disease entities by age groups. *J Korean Med Sci* 2008;23:185-92.
19. Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, et al. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1257-62.