

감염관련 혈구탐식증후군 (Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome)으로 추정되는 2예 보고 및 국내 증례 분석

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

류동렬 · 염준섭 · 장경희 · 홍성관 · 박윤수 · 최영화
송영구 · 양우익* · 유내춘 · 한지숙 · 김준명

Two Cases of Infection-associated Hemophagocytic Syndrome with Review of Literature

Dong Ryeol Ryu, M.D., Joon Sup Yeom, M.D., Kyung Hee Chang, M.D.,
Sung Kwan Hong, M.D. Yoon Soo Park, M.D., Young Hwa Choi, M.D.,
Young Goo Song, M.D., Woo Ick Yang*, M.D.,
Nae Choon Yoo, M.D., Jee Sook Hahn, M.D. and June Myung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, and Department of Pathology*, College of Medicine,
Yonsei University, Seoul, Korea

The hemophagocytic syndrome is a disorder caused by systemic proliferation of benign histiocytes with avid phagocytosis of blood cells. Although this is an established disease entity, early clinical diagnosis is often difficult. The disease is known to be rare. The clinical and laboratory characteristics of 33 patients with the infection-associated hemophagocytic syndrome were reviewed which included previously reported 31 cases from the literature, and 2 recent cases presented in this study.

The patients were 22 males and 11 females with a mean age of 20.8 years(range 1 to 69 years). Ten patients

were associated with viral infection and seven with bacterial infection. The infection usually occurs in patients with preexisting immunological abnormalities, but in this study underlying illness was found in only 8 out of the 33 cases. The overall mortality rate was 63.6%, which is a higher percentage than in other countries. Since the clinical course can be fulminant, accurate diagnosis and effective treatment are needed.

Key Words: Hemophagocytic syndrome, Infection-associated hemophagocytic syndrome, Outcome

서 론

혈구탐식증후군 (hemophagocytic syndrome)은 망상내피세포계, 즉 골수, 간, 림프절 및 비장에 조직구 증식과 침윤이 있으면서 이들에 의한 현저한 혈구탐식의 소견을 보이는 것을 특징으로 하며, 임상적으로는 고열, 전신쇠약, 간비종대 및 림프절종대를 보이고, 말초혈액에서 범

혈구 감소증, 혈액 응고 이상 및 간기능 이상을 보이는 질환이다. 혈구탐식증후군은 다양한 원인에 의해 발생할 수 있지만 감염증과 관련되어 발생하는 경우를 infection-associated hemophagocytic syndrome (이하 IAHS)이라 하며 주원인인 바이러스 이외에도 세균, 진균 및 기생충 감염과도 관련되어 발생할 수 있고 주로 면역억제 환자에서 발견된다.

저자 등은 면역 저하 상태가 아닌 평소 건강하던 환자에서 감염증과 관련된 것으로 추정되는 혈구탐식증후군 2예를 경험하였기에 국내 보고된 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수: 1998년 4월 10일, 승인: 1998년 9월 28일
교신저자: 류동렬, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02)361-7740~1, Fax: 02)363-7690

증례

증례 1

환자: 정○○, 44세 여자

주소: 2주간의 발열

기왕력: 특이 사항 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

현병력: 환자는 내원 2개월 전부터 갑상선에 종물이 촉진되어 타 병원에 입원하여 수술을 위해 검사하던 중 범혈구감소증 소견을 보여 골수조직 검사를 시행한 결과 악성 조직구증이 의심되어 본원으로 전원되었다.

진찰 소견: 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 120회/분, 체온 37.0 °C, 호흡수 20회/분 이었다. 의식은 명료하였고, 안면 창백이나 결막충혈은 관찰되지 않았으며 공막에 황달은 없었다. 경부는 유연하였고, 경정맥 확장은 없었으나 경부 중앙에서 1×1 cm 크기의 경계가 명확하고 무통성이며 원형인 갑상선 종물이 촉진되었다. 호흡음은 깨끗하였으며 심음은 규칙적이었고 심잡음은 없었다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 간이 우늑골하연에서 2횡지 촉진되었다. 늑추골각 압통은 없었고, 운동제한이나 사지의 함요부종은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초 혈액 검사상 백혈구 2,030/mm³ (호중구 87.7%, 림프구 6.0%, 단핵구 4.3%), Hgb 9.0 g/dL, Hct 26.3%, 혈소판 55,000/mm³ 이었고, 소변 검사에서 이상소견은 없었다. 혈청 전해질 검사상 Na 133 mEq/L, K 3.1 mEq/L, Cl 100 mEq/L, total CO₂ 23 mEq/L 이었으며, 혈청 생화학 검사상 BUN 11.0 mg/dL, creatinine 0.8 mg/dL, AST 486 IU/L, ALT 330 IU/L, total protein 5.8 g/dL, albumin 3.5 g/dL, total cholesterol 141 mg/dL, total bilirubin 2.7 mg/dL 이었다. PT 16.7초 (63%, INR 1.41), PTT 57.6초, fibrinogen 105 mg/dL, FDP 1:20 (+)였으며, ALP 1,707 IU/L, LDH 1,345 IU/L였고, iron 84 µg/dL, TIBC 217 µg/dL, ferritin 43,294 ng/mL였으며, reticulocyte count 6.43%, haptoglobin은 10단위 이하였다. 바이러스에 대한 혈청검사에서는 Epstein-Barr virus 검사상 early Ag IgM (+) 및 IgG (+) 이었고 EBNA IgG (+)이었으며, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, Varicella-zoster virus, Parvovirus B19에 대한 IgM은 모두 음성이었고 Anti-HIV (-), HBsAg (-), Anti-HBs (+), Anti-HBc (-)였으며, Anti-HCV (-) 이었다. ANA (-), 혈청 β₂-

microglobulin은 2.7 mg/L 이었고 소변 β₂-microglobulin은 694 µg/L이었다. 갑상선 종물은 흡인 검사상 nodular hyperplasia 소견이었으며, 입원 5일째 시행한 복부 전산화 단층 촬영에서는 간비종대 외에 특이 소견은 없었다. 타 병원에서 시행한 골수 흡인 및 조직 검사상 동성구조 (sinusoid)는 확장되었고 그 내부에 증식된 대식세포가 관찰되었고 흡인세포 도말검사상 대식세포가 적혈구를 탐식하고 있는 소견이 관찰되었다 (Figure 1). 내원 당시 시행한 혈액, 소변, 대변 및 객담 배양 검사상 의미있게 동정된 균주는 없었다.

치료 및 경과: 경험적으로 광범위 항생제를 사용하였으나 39.0 °C 이상의 발열이 지속되었고 범발성 혈관내 응고증이 심화되어 쇄골하정맥에 삽입한 중심정맥 카테터 천자 부위에서 출혈이 계속되었다. EBV 감염과 관련된 혈구탐식 증후군 의심하여 입원 6일째부터 5일간 면역 글로블린 (500 mg/kg/day)을 정주한 결과 범발성 혈관내 응고증이 일시적으로 호전되었으나 면역 글로블린 투여를 중단한 후 다시 악화되어 간부전이 점점 심해지고 급성 신부전이 발생하여 입원 16일째 호전없이 퇴원하였다.

증례 2

환자: 신○○, 25세 남자

주소: 3개월간의 발열

기왕력: 특이 사항 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

현병력: 환자는 군인으로 내원 3개월 전 발열이 있어 사단의무실에서 5일간 치료를 받은 병력이 있었으며, 내원 1개월 전부터 다시 발열이 있어 타 병원에서 치료받던 중 말

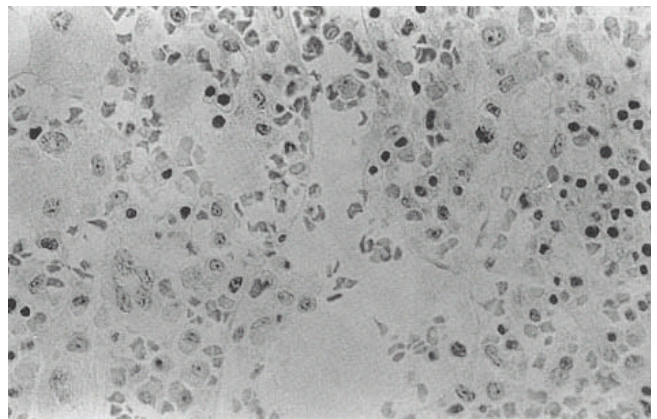


Figure 1. Bone marrow biopsy section showing some histiocytes within the dilated sinusoid(Case 1).

초 혈액 검사상 범혈구감소증을 보였고 복부 전산화 단층 촬영상 간비종대가 있었으며 골수 검사상 혈구 탐식 소견이 관찰되어 본원으로 전원되었다.

진찰 소견 : 혈압은 100/40mmHg, 맥박수 130회/분, 체온은 40.0 °C, 호흡수 18회/분이었다. 의식은 명료하였고, 결막이 창백하였으며 공막에 황달은 없었고 입술 및 혀는 건조하였다. 경부는 유연하였고, 경정맥 확장은 없었다. 호흡음은 깨끗하였으며 심음은 규칙적이었고 심잡음은 없었다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 간이 우늑골하연에서 1횡지 촉진되었으나, 비장, 신장은 촉진되지 않았다. 늑주골각 압통은 없었고, 운동제한이나 사지의 함요부종은 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 백혈구 330/mm³ (호중구 49%, 림프구 36%, 단핵구 9%, 호산구 3%), Hgb 7.3 g/dL, Hct 20.6%, 혈소판 24,000/mm³ 이었고, 소변 검사상 pH 5.0, SG 1.015, protein 100 mg/dL, blood 3+ 이었다. 혈청 전해질 검사상 Na 138 mEq/L, K 3.3 mEq/L, Cl 105 mEq/L, total CO₂ 23 mEq/L 이었으며, 혈청 생화학 검사상 BUN 12.2 mg/dL, creatinine 1.1 mg/dL, AST 154 IU/L, ALT 16 IU/L, total protein 4.5 g/dL, albumin 2.4 g/dL, total cholesterol 68 mg/dL, total bilirubin 1.4 mg/dL 이었다. PT 16.2초 (67%, INR 1.36), PTT 86.9초, fibrinogen 162 mg/dL, FDP 1:80 (+)였으며, ALP 96 IU/L, LDH 1,500 IU/L였고, iron 102 µg/dL, TIBC 175 µg/dL, ferritin은 167,010 ng/mL였다. 바이러스에 대한 혈청검사에서는 EBV 검사상 early Ag IgM (-), IgG (+) 이었고 EBNA IgG (+)이었으며, CMV, HSV, VZV, Parvovirus B19에 대한 IgM은 모두 음성이었고 Anti-HIV (-),

HBsAg (-), Anti-HBs(+), Anti-HBc(+)였으며, Anti-HCV(+)이었다. ANA는 음성이었고, β₂-MG는 4.4 mg/L였다. ESR 6 mm/hr, CRP 8.52 mg/dL였다. 내원당시 시행한 혈액, 소변, 객담 및 대변 배양 검사상 동정된 균주는 없었다. 림프절 조직 생검상 sinus histiocytosis 소견을 보였고 골수 천자 검사상 혈구 탐식 소견을 보이는 대식세포를 관찰할 수 있었다(Figure 2).

치료 및 경과 : 경험적으로 광범위 항생제를 사용하면서 감염과 관련되었을 것으로 추정되는 혈구탐식증후군 의심하에 면역 글로불린(500 mg/kg/day)을 5일간 정주하였으나 발열과 범혈구 감소증이 지속되었다. 입원 7일째부터 cyclosporin A 250 mg을 경구로 투여하기 시작하였으나 우하 폐야의 폐렴이 빠른 속도로 진행되어 중환자실에서 기계환기를 시행하였으나 치료에 반응이 없이 입원 8일째 사망하였다.

국내 증례 분석

1. 대상 및 방법

1985년부터 국내에서 발표된 증례보고를 한국의학논문정보를 통해 검색한 후 고찰하여 IAHS에 해당하다고 생각되는 총 31예의 증례보고와 본원에서 경험한 2예의 입원 당시의 임상증상, 말초혈액 소견, 골수 천자 소견을 조사하였다. 본원에서 경험한 IAHS는 Henter 등¹⁾의 기준에 따라서 가족력이 없고 악성종양 등의 혈구탐식증후군을 유발할 수 있는 다른 질환들이 배제된 상태에서 감염이 강력히 의심되고 7일 이상 지속되는 발열, 혈소판감소증 (150,000/mm³ 이하), 빈혈 (6세 미만:Hgb 11 g/dL 이하, 6~14세:Hgb 12 g/dL 이하, 성인 남자:Hgb 13 g/dL 이하, 성인 여자:Hgb 12 g/dL 이하) 혹은 백혈구감소증 (4,000/mm³ 이하), 골수흡인 및 생검상 혈구탐식소견을 보이며 양성 조직구의 증식이 보이는 경우를 IAHS로 진단하였다

2. 결과

1) 역학

본 논문의 두 증례를 포함하여 총 33예의 국내 증례보고가 있었다 (Table 1). 남녀 발생 비율은 남성이 22예, 여성이 11예로 남자에서 많았고 (남:여=2:1), 진단 당시의 연령분포는 1세에서부터 69세 (평균 20.8세)까지 다양하였다 (Table 2). 총 33예중 사망이 확인된 예는 16예로 사망률은

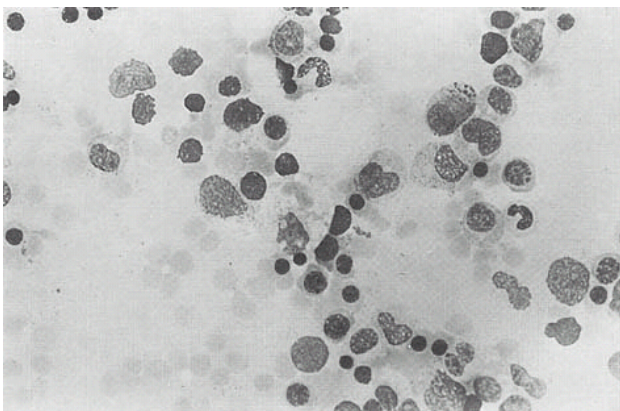


Figure 2. Bone marrow aspiration smear showing erythrophagocytic histiocyte(Case 2).

Table 1. Summary of 33 Patients with Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome in Korea

Patient Number	Age	Sex	Symptom Duration	Fever	Rash	Hepato- megaly	Spleno- megaly	Lymph- adenopathy	Hgb (g/dL)	WBC (/mm ³)	Platelet (/mm ³)	Coagu- lopathy	Elevated Trans- aminase	Associated infection	Treatment	Outcome	Reference number
1	20	M	20 days	+	-	+	+	+	7.4	1,800	159K	+	+	Unknown	Conservative	Died	6
2	42	M	20 days	+	+	+	+	+	6.2	1,500	13K	+	+	Unknown	Conservative	Died	6
3	42	M	25 days	+	-	+	+	-	12.8	2,100	211K	+	+	Unknown	Conservative	Died	6
4	24	M	30 days	+	-	+	+	-	12.6	7,100	23K	+	+	Unknown	Conservative	Died	7
5	41	F	30 days	+	+	+	-	-	11.0	8,100	120K	+	+	VZV	Conservative	Died	8
6	9	M	30 days	+	-	+	+	-	5.4	600	4K	+	+	Unknown	Conservative	Died	9
7	6	F	N.A. [§]	+	-	+	+	-	5.0	40,700	20K	N.A. [§]	N.A. [§]	Unknown	Conservative	H.D. [*]	9
8	25	M	5 days	+	+	+	-	-	9.3	6,700	159K	+	+	HepatitisB	Conservative	Recovered	10
9	6	M	N.A. [§]	+	-	+	+	-	5.1	4,000	17K	-	+	HSV	Conservative	Recovered	11
10	5	M	10 days	+	-	+	+	-	7.6	6,800	64K	+	+	Rubella	Conservative	Recovered	11
11	20	M	20 days	+	-	-	-	-	10.0	3,600	53K	+	+	<i>S.typhi</i>	Antibiotics	Recovered	12
12	21	M	7 days	+	-	+	+	-	10.7	3,600	43K	+	+	<i>S.typhi</i>	Antibiotics	Recovered	12
13	18	M	5 days	+	-	+	+	-	6.9	1,700	30K	+	+	Unknown	Conservative	Died	13
14	21	M	10 days	+	-	+	+	-	8.9	1,800	23K	+	+	CMV	Conservative	Died	14
15	11	F	12 days	+	-	-	+	-	9.2	500	94K	-	-	Mycoplasma	Antibiotics	Recovered	15
16	3	F	10 days	+	-	+	+	-	8.8	2,900	73K	+	+	Unknown	Acyclovir,IVIG [¶]	Died	16
17	2	M	30 days	+	-	+	+	-	8.7	6,900	136K	+	+	Unknown	Acyclovir	H.D. [*]	16
18	23	M	10 days	+	-	+	+	+	12.7	1,800	54K	+	+	Unknown	Conservative	Died	17
19	54	F	30 days	+	-	+	+	-	5.8	1,700	43K	-	-	HSV	Conservative	Died	18
20	57	F	2 days	+	-	-	-	-	8.0	7,100	18K	+	+	<i>S.aureus</i>	Antibiotics	Died	19
21	1	M	7 days	+	-	+	+	+	10.5	6,900	120K	+	-	Unknown	Conservative	Recovered	20
22	5	M	14 days	+	-	+	+	+	11.4	19,300	443K	-	-	Unknown	Conservative	Recovered	21
23	15	M	7 days	+	-	+	+	+	8.9	3,600	128K	+	+	Unknown	Conservative	H.D. [*]	21
24	4	M	10 days	+	-	+	-	+	11.4	3,100	276K	-	-	CMV	Conservative	Recovered	21
25	19	F	2 days	+	+	+	+	-	4.6	5,500	100K	-	+	Syphilis	Antibiotics	Recovered	22
26	44	F	12 days	+	-	+	+	+	9.0	2,030	55K	+	+	EBV	IVIG [¶]	H.D. [*]	P.R. [‡]
27	25	M	90 days	+	-	+	+	-	7.3	330	24K	+	+	Unknown	IVIG [¶] ,CsA [†]	Died	P.R. [‡]
28	69	F	7 days	+	-	-	-	-	14.1	2,900	90K	+	+	Tuberculosis	Anti-Tuberculosis medication	Died	23
29	35	M	60 days	+	-	+	+	-	7.4	12,600	67K	-	-	Tuberculosis	Conservative	Died	24
30	4	M	4 days	+	-	+	+	+	6.1	600	90K	N.A. [§]	+	EBV	Conservative	Recovered	25
31	11	F	3 days	+	-	-	+	+	5.8	2,730	74K	N.A. [§]	+	Parvovirus B ₁₉	Conservative	Recovered	26
32	3	F	10 days	+	-	+	+	-	8.8	2,900	73K	+	+	Unknown	IVIG [¶] ,Acyclovir	Died	27
33	2	M	30 days	+	-	+	+	-	8.7	6,900	136K	-	-	Unknown	Acyclovir	H.D. [*]	27

*H.D. : Hopeless discharge, †P.R. : Present report, §N.A. : Not available, ¶IVIG : Intravenous immunoglobulin, †CsA : Cyclosporin A

Table 2. Age Distribution of 33 Cases Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome Reported in Korea

Age group (yr)	No. of cases (%)
0 ~ 9	12 (36.4)
10 ~ 19	5 (15.2)
20 ~ 29	8 (24.2)
30 ~ 39	1 (3.0)
40 ~ 49	4 (12.1)
50 or more	3 (9.1)
Total	33 (100.0)

* Mean age (yr) : 20.8 yrs

Table 3. Clinical Manifestation of 33 Cases Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome Reported in Korea

Clinical manifestation	No. of cases (%) (N=33)
Fever	33 (100.0)
Hepatomegaly	28 (84.8)
Splenomegaly	27 (81.8)
Lymphadenopathy	10 (30.3)
Skin rashes	4 (12.1)

Table 4. Laboratory Findings of 33 Cases Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome Reported in Korea

Laboratory findings	No. of cases (%) (N=33)
Anemia	32 (97.0)
Thrombocytopenia	28 (84.8)
Leukopenia	20 (60.6)
Pancytopenia	17 (51.5)
Coagulopathy	23 (69.7)
Elevated transaminase	25 (75.8)

48.5%였다. 그러나 확인되지는 않았지만 가망없는 퇴원을 사망으로 포함시킨다면 총 21예로 사망률은 63.6%였다.

2) 임상 양상

진단후 이환 기간은 6일에서 75일 (중앙값 21일) 이었다. 내원 당시 발열이 모든 예에서 동반되었고, 간종대 28예 (84.8%), 비종대 27예 (81.8%), 림프절 종대가 10예 (30.3%) 그리고 피부발진이 4예 (12.1%)에서 관찰되었다 (Table 3). 말초 혈액 소견상 빈혈 32예 (97.0%), 혈소판감소증 28예 (84.8%), 백혈구감소증 20예 (60.6%), 그리고 범혈구감소증이 17예 (51.5%)에서 관찰되었다. 혈액응고장애의 척도로 PT/PTT의 연장 유무를 조사하였으며 총 33예중 23예 (69.7

Table 5. Associated Infection in 33 Cases Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome Reported in Korea

Organism	No. of cases (%) (N=33)
Virus	10 (30.3)
CMV	2 (6.1)
HSV	2 (6.1)
EBV	2 (6.1)
Rubella	1 (3.0)
VZV	1 (3.0)
HBV	1 (3.0)
Parvovirus B ₁₉	1 (3.0)
Bacteria	7 (21.2)
<i>Salmonella typhi</i>	2 (6.1)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2 (6.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3.0)
<i>Treponema pallidum</i>	1 (3.0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 (3.0)
Unknown	16 (48.5)

Table 6. Underlying Illness in 33 Cases Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome Reported in Korea

Underlying illness	No. of cases (%) (N=33)
Present	8 (24.2)
Steroid therapy	1 (3.0)
End stage renal disease	1 (3.0)
Liver cirrhosis	1 (3.0)
Systemic lupus erythematosus	1 (3.0)
Acute Myelogenous leukemia	1 (3.0)
Myelodysplastic Syndrome	1 (3.0)
Tuberculous pleurisy	1 (3.0)
Hepatitis B	1 (3.0)
Absent	25 (75.8)

%)에서 확인되었고, 간효소치의 상승은 25예 (75.8%)에서 관찰되었다 (Table 4).

3) 관련 감염 질환

바이러스 질환이 10예로 30.3%를 차지하였는데, 그 중에서는 EBV, CMV, HSV, Rubella, VZV, Parvovirus B19 등이 관련되어 있었고, 세균 질환은 7예 (21.2%)가 보고되었는데, 그 중에는 *Staphylococcus aureus*, *Treponema pallidum*, *Salmonella typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*가 관련되어 있었다 (Table 5).

4) 기저 질환

총 33예중 포도막염으로 스테로이드 치료를 받던 환자가

1예, 말기신부전증으로 혈액투석을 받던 환자가 1예, 간경변과 전신성 홍반성 낭창이 각각 1예 있었으며, 급성 골수성 백혈병과 골수 이형성 증후군으로 화학요법 후 발생한 경우가 각각 1예가 보고되었으나 나머지 25예에서는 기저질환을 발견할 수 없었다 (Table 6).

고 찰

고열, 체중 감소, 황달, 림프절종대, 간비장종대, 범혈구 감소증 및 혈구탐식소견을 보이는 환자들에서 바이러스 관련 혈구탐식증후군 (virus-associated hemophagocytic syndrome)이²⁾ 보고된 이후, *Escherichia coli*와 *Streptococcus pneumoniae* 등의 세균 감염과 진균 및 기생충 감염 등과 관련된 혈구탐식증후군의 산발적인 보고가 있으나, IAHS의 흔한 원인은 바이러스이며 그 중에서도 헤르페스 바이러스과에 속하는 바이러스들이 가장 많은 것으로 알려져 있다. 국내문헌을 고찰해 본 결과로는 원인체를 확인할 수 있었던 경우가 전체 33예중 17예 (51.5%)로 그 중 10예 (30.3%)에서 바이러스와 관련되어 있었으며 대부분이 헤르페스 바이러스들이었고, 나머지는 감염과 관련되었을 것으로 추정만 될 뿐 그 원인을 찾지 못하고 있어서 보다 적극적인 원인 규명이 필요하리라 생각된다. 본 논문에서도 첫 번째 증례는 EBV 혈청 검사상 양성으로 EBV감염과 관련되었을 것으로 생각되었으며, 두번째 증례는 배양검사 및 혈청 검사상 관련된 감염 질환을 찾지는 못하였으나 골수천자 검사상 이형성 소견이 없어 악성 질환과의 관련성이 배제된 상태에서 감염질환과 관련된 것으로 추정되었다.

혈액검사 소견으로는 범혈구 감소증, PT와 PTT의 연장이 관찰되고, 혈청 생화학검사상 AST/ALT의 증가와 고빌리루빈혈증이 나타난다. 저섬유소원혈증과 FDP의 증가를 보이는 범발성 혈관내 응고증이 유발되며, 특징적으로 중성지방과 혈청 ferritin이 의미있게 증가하고, 급성기에 혈청 및 소변의 β_2 -microglobulin이 현저히 증가한다고 한다. 본 증례에서도 범혈구 감소증 및 혈액 응고 장애와 간효소치의 증가가 관찰되었고, 혈청 LDH와 ferritin이 의미있게 증가되어 있었으며, 증례 1의 소변과 증례 2의 혈청에서 β_2 -microglobulin이 증가되어 있는 것을 관찰할 수 있었다. 골수 검사는 본 질환의 확진에 필요한 검사이며, 림프절, 간, 비장에서 조직학적으로 양성인 조직구의 증가가 관찰되는 데²⁾, 본 증례에서도 골수내 동성구조가 확장되어 있고 혈구탐식작용을 보이는 대식세포를 관찰함으로써 진단이 가능하

였다.

현재까지 IAHS의 치료는 기저질환의 조절과 혈액응고장애에 대한 치료, 기회감염의 예방 등 보존적 치료에 중점을 두어왔으며 항바이러스 제제와 면역 글로블린, 그리고 IL-2, IFN- α , IFN- γ 그리고 스테로이드와 같은 면역조절제를 사용하여 볼 수 있으나 그 어떠한 방법도 확실한 효과가 정립되어 있지 않다³⁾. 최근에는 podophyllotoxin 유도체인 VP-16 (etoposide)과 고용량의 면역 글로블린, cyclosporin A를 이용한 성공적인 치료 사례가 보고된 바가 있으나⁴⁾, 치료법으로 정립되기 위해서는 좀더 연구가 필요할 것으로 사료된다. 국내 증례들은 항생제와 항바이러스 제제를 중심으로 보존적 치료를 하였으며, 면역 글로블린을 사용한 경우도 있었다. 본 첫 번째 증례에서는 면역 글로블린을 5일간 정주하면서 범발성 혈관내 응고증과 황달은 다소 호전되었으나 발열과 범혈구 감소증이 지속되었고 5일간의 사용이 끝난 뒤 다시 질병의 진행이 관찰되었으며, 두번째 증례에서는 면역 글로블린의 사용에 반응이 없는 것으로 판단하여 cyclosporin A 250 mg을 경구 투여하였고, 1일 후부터 범혈구감소증의 호전 소견이 관찰되었으나 조기에 사망하여 그 치료효과를 판정하기가 곤란하였다.

IAHS의 예후로는 외국 문헌의 경우 73예 중 39예가 보존적 치료 및 항생제 치료 후 1~8주 이내에 임상 증상의 호전을 보였다는 보고가⁵⁾ 있으나, 국내 문헌을 고찰해 본 결과 사망률이 63.6%로 외국 문헌의 발표에 비해 다소 높았고, 기저질환이 발견되지 않은 경우도 총 33예 중 25예로 외국 문헌에 비해 많았으며, 기저질환이 없는 경우 경한 경과를 보이고 호전되는 경우가 있었으나, 면역억제 환자에서는 대부분 급속도로 진행되어 출혈, 감염, 간기능부전으로 사망하였다. 향후 본 질환에 대한 정확한 진단과 관련 감염 질환을 찾기 위한 노력이 좀더 적극적으로 이루어져야 할 것이며, 적절한 치료법의 정립이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 혈구탐식증후군은 골수, 간, 림프절 및 비장에 조직구 증식과 침윤이 있으면서 이들에 의한 혈구탐식의 소견을 보이며, 임상적으로는 고열, 전신쇠약, 간비종대 및 림프절종대를 보이고, 말초혈액에서 범혈구 감소증, 혈액 응고 이상 및 간기능 이상을 보이는 질환이며, 악성 질환의 증거 없이 감염증과 관련되어 나타나는 경우를 infection-associated hemophagocytic syndrome이라 한다. 저자 등은 평소

건강하던 환자에서 감염증과 관련된 것으로 추정되는 혈구 탐식증후군 2예를 경험하여 보고하고 현재까지 국내에서 보고된 IAHS에 대한 역학, 임상증상, 검사 소견, 관련 감염 질환, 기저 질환의 유무에 대해 고찰하고자 하였다.

방 법 : 1985년부터 국내에서 보고된 IAHS에 대한 31예의 증례보고를 고찰하고, 본원에서 경험한 증례 2예의 임상 증상, 말초혈액 소견, 골수 천자 소견을 조사하였다.

결 과 : 총 33예의 IAHS중 평균 연령은 20.8세였고 남녀의 비율은 2 : 1로 남자에서 흔하였으며, 발열 (100%), 간종대 (84.8%), 비종대 (81.8%), 범혈구감소증 (51.5%), 혈액응고장애 (69.7%), 간기능이상 (75.8%) 소견이 흔하게 관찰되었고, 바이러스 감염과 동반된 경우가 10예였으며 그 중에서 헤르페스 바이러스가 가장 흔하였고, 세균감염이 7예에서 동반되었다. 스테로이드 치료, 말기신부전, 간경변, 급성 골수성 백혈병 및 골수 이형성 증후군으로 화학요법을 시행 받은 후 등 면역 억제 상태에서 발생한 경우도 있었으나, 기저 질환을 찾을 수 없는 경우도 25예가 있었다.

결 론 : 감염증과 관련된 혈구탐식증후군은 비교적 드문 질환이나 현재까지 그 치료방법에 대해 정립된 바가 없어 치명적일 수 있다. 향후 본 질환에 대한 정확한 진단과 관련 감염질환을 찾기 위한 노력이 좀더 적극적으로 이루어져야 할 것이며, 적절한 치료법의 정립이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Henter JL, Elinder G, Öst Ä, the FHL study group of the histiocyte society : *Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Semin Oncol* 18:29-33, 1991
- 2) Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL et al. : *Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer* 44:993-1002, 1979
- 3) Motohiko O, Gross TG : *Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome & fatal infectious mononucleosis. Am J Hematol* 53:111-115, 1996
- 4) Watson HG, Goulden NJ, Manson LM, Mcdermid G, Gray JA, Parker AC : *Virus-associated haemophagocytic syndrome : further evidence for a T-cell mediated disorder. Br J Haematol* 86:213-215, 1994
- 5) Reiner AP, Spivak JL : *Hematophagic histiocytosis. Medicine* 67:369-388, 1988
- 6) 강만춘, 송호신, 손창학, 이춘희, 박숙자 : *Virus Associated Hemophagocytic Syndrome* 3례. *대한혈액학회잡지* 20:293-

- 300, 1985
- 7) 김동욱, 임성이, 이경수, 이정림, 최광진, 전상일, 정세윤 : *조직구성수성망상증양증후군 치협 1례. 대한내과학회잡지* 35:708-713, 1988
- 8) 한경아, 송태의, 김성희, 한창순 : *전신성 홍반성 낭창에 동반된 Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome. 대한혈액학회지* 24:509-513, 1989
- 9) 김신주, 조한익, 안효섭 : *화학요법치료후 바이러스연관세포탐식증을 동반한 급성 골수성 백혈병 2례. 대한혈액학회지* 25:281-285, 1990
- 10) 최영미, 김진우, 임경수, 정인석, 김호균, 정영기 : *B형간염 Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome 1례. 대한내과학회잡지* 40:838-843, 1991
- 11) 한승룡, 최동락, 민기식, 김종완, 김광남, 유기양, 이계숙 : *Virus Associated Hemophagocytic Syndrome 2례. 인간과학* 15:27-34, 1991
- 12) 신보문 : *Typhoid fever에 의한 hemophagocytic syndrome 2례. 대한임상병리학회지* 12:43-48, 1992
- 13) 류홍욱, 김규환, 구대식, 전종휘 : *Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome 1례. 감염* 25:71-77, 1993
- 14) 강상구, 천석배, 정만, 류영근, 최관수, 김지운 : *CMV 감염에 의한 Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome 1례. 감염* 25:387-391, 1993
- 15) 엄정심, 권종설, 김명성, 김홍식, 강진무 : *Bacteria Associated Hemophagocytic Syndrome 1례. 소아과* 36:126-130, 1993
- 16) 한재희, 이현철, 김황민, 김종수, 이경원 : *Virus Associated Hemophagocytic Syndrome 2례. 소아과* 36:1458-1465, 1993
- 17) 안관용, 김학경, 이수택, 권철, 백홍선, 안득수, 최삼임, 지정옥 : *조직구성수성망상증양증후군 1례. 대한의학협회지* 28:469-476, 1985
- 18) 최미란, 김원천, 심영학, 이경원 : *Herpes Virus 감염과 관련된 Virus성 혈구탐식증후증 1례. 대한내과학회잡지* 30:383-389, 1986
- 19) 박연준, 한경자, 심상인, 김진무 : *Staphylococcus aureus에 의한 패혈증에 동반된 혈구탐식증 1례. 대한임상병리학회지* 9:183-186, 1989
- 20) 강양수, 양의중, 정해일, 박호진, 신미자, 지제근 : *Virus-associated Hemophagocytic Syndrome 1례. 소아과* 32:567-574, 1989
- 21) 황종문, 김준식, 서은숙, 강진무, 전동석 : *Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome 3례. 계명의대 논문집* 9:369-379, 1990
- 22) 이명희, 김희정, 이명숙, 정경은, 박효숙, 박 원, 조한익 : *매독으로 인한 hemophagocytic syndrome과 순수 적혈구저형성증을 보인 1례. 대한임상병리학회지* 10:159-163, 1990
- 23) 박선숙, 강진형, 김치홍, 장은덕 : *파종성 결핵에서 반응성 조직구 식혈증후군을 동반한 범혈구감소증 1례. 대한혈*

역학회지 31:167-173, 1996

- 24) 김영옥, 최범순, 이종규, 이승헌, 양철우, 김석영, 장윤식, 윤영석, 방병기: 혈액투석환자에서 발생한 *Tuberculosis-associated Hemophagocytic Syndrome*. 대한신장학회지 13: 957-961, 1994
- 25) 김현희, 심계식, 차성호, 최용목, 최종원: *Virus Associated Hemophagocytic Syndrome* 1예. 경희의학 12:82-86,

1996

- 26) 박일구, 이창훈, 윤갑준, 김황민: *Parvovirus B19* 감염과 연관된 적아구계의 재생불량성 위기 및 혈구탐식증을 보인 1예. 대한임상병리학회지 16:288-294, 1996
- 27) 한재희, 이현철, 김황민, 김종수, 이경원: *Virus Associated Hemophagocytic Syndrome* 2례. 소아과 36:1458-1465, 1993