

과호산구증에 동반된 호산구성 심근염

울산대학교 의학대학 서울중앙병원 내과, 해부병리과*

류진숙 · 성인환 · 김재중 · 유은실* · 박성욱 · 박승정 · 이종구

= Abstract =

Eosinophilic Myocarditis Associated with Hypereosinophilia

Jin Sook Ryu, M.D., In Whan Seong, M.D., Jae Joong Kim, M.D.,
Eun Sil Yu, M.D.,* Seong Wook Park, M.D.,
Seung-Jung Park M.D., Jong Koo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Pathology*,
College of Medicine, University of Ulsan

A variety of disease states are marked by prolonged and profound eosinophilia associated with localized or widespread eosinophilic infiltrates. Cardiac involvement maybe a major cause of morbidity and mortality of this disease. We report a case of acute peri-myocarditis with eosinophilia, which was confirmed as eosinophilic myocarditic myocarditis by endomyocardial biopsy.

KEY WORDS : Eosinophilic myocarditis · Hypereosinophilia · Endomyocardial biopsy.

서 론

말초혈액내에 지속적인 심한 호산구 증다증을 나타내는 질환들에서 여러장기에 호산구성 침윤이 동반될 수 있고, 특히 80% 이상에서 심장이 관련 된다는 것이 보고되어 왔으며^{1,2)} 심장기능부전은 이러한 질환들에서 주요한 이환 및 사망의 원인이 되고 있다. 호산구성 심질환들은 과거에는 주로 부검례에서 발견되었으며 대개 그 예후가 아주 불량한 것으로 알려져 있었으나, 1980년대 이후에 심근내막 생검이 흔히 시행되게 됨과 더불어 그 초기 병변들도 발견되고 치료로 예후가 개선됨이 보고되었다³⁾. 저자들은 말초혈액내 호산구다증과 함께 급성심낭, 심근염의 임상소견을 보였던 환자에서, 심근내막 생검을 통하여 호산구성 심근

염을 확인한 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고 하는 바이다.

증 례

39세된 남자환자가 흉통을 주소로 내원하였다. 그는 입원 15일전부터 기침, 객담등의 증상이 있어오다가 4일전부터는 발열과 함께 흉통 및 호흡 곤란이 시작되었으며 통증은 심호흡시와 누웠을 때 더 심해졌고 기립시에 완화되는 양상이었다. 그는 과거력상 약물을 복용한 바는 없었으나 입원 15일전 오소리의 날피를 먹었다고 했으며, 이전에도 노루피, 생선회, 육회등을 즐겨 먹은 바 있다고 했다. 이학적 검사상 혈압은 90/70mmHg, 맥박 108회/분, 호흡 25회/분이었으며, 경정맥압이

상승되어 있었고, 흉부에서는 양측폐하부에서 흡기시 수포음이 들렸다. 피부에서는 둔부 및 하반신에 두드러기 및 홍반이 관찰되었다. 흉부 X선 소견상 심비대가 관찰되었으며, 양측폐하부 침윤 및 폐울혈의 소견을 나타냈고, 심전도에서는 미

만성 ST분절상승 및 T파의 역전 소견을 보였다 (Fig. 1A). 심초음파상에서는 구혈율 40%로 좌심실 기능의 저하와 심실벽과 심실중격의 미만성 비후 및 중등도의 심낭삼출소견을 나타냈다(Fig. 2A).

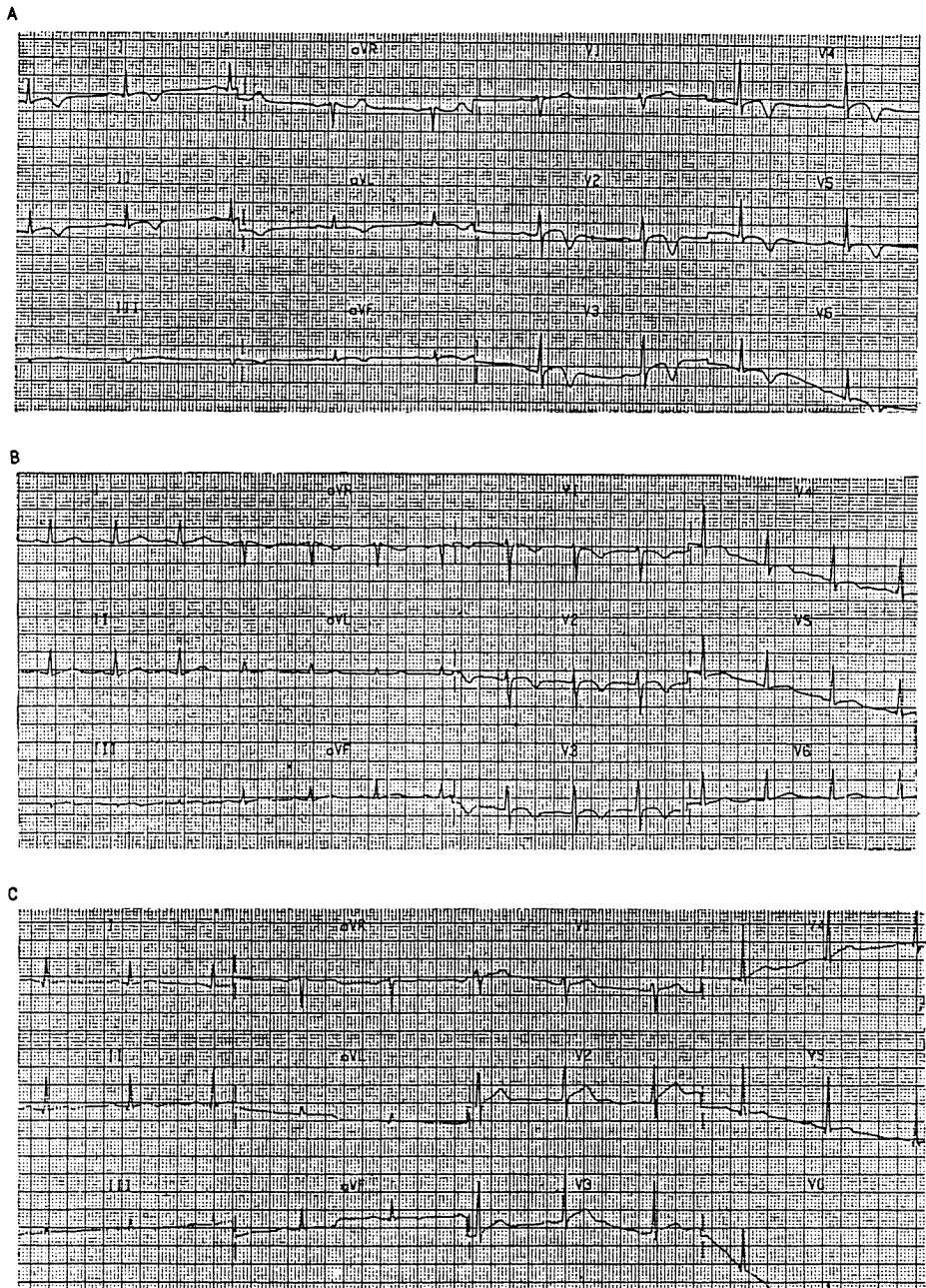
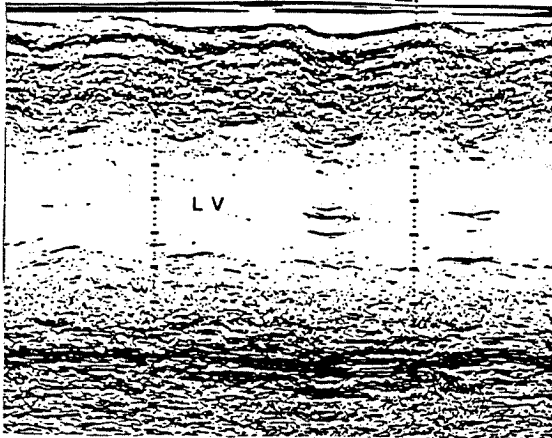


Fig. 1. Electrocardiographic findings.

A : Hospital day 2, B : Hospital day 8, C : After discharge

입원당시 혈액검사에서는 말초혈액내 백혈구 수는 $8500/\text{mm}^3$, 그중 호산구가 $1210/\text{mm}^3$ 이었고 혈장 creatin kinase, CK-MB는 각각 136unit/L , 28unit/L , LDH는 846unit/L (LD1=34%, LD2=31%)였다. 혈장 IgE(PRIST)는 2830unit/ml 이고, 각종 기생충(Cysticercus, Paragonimus, Sparganum, Clonorchis, Fasciola, Matagonimus)에 대한 혈청 검사, 대변검사, 피부반응 검사는 모두 음성이었다.



A



B

Fig. 2. Echocardiographic findings.

- A : Hospital day1 : Thickened LVPW, IVS and RV wall and moderate pericardial effusion. Decreased LV function(EF=40%).
- B : Hospital day8 : Normalized LV function and wall thickness(EF=58%), No pericardial effusion.

입원 4일째에 호산구는 $3784/\text{mm}^3$ 까지 증가하였으나, 환자는 이노제 및 Indomethacin투여등 보존적 치료에 의해 증상이 호전되었다. 입원 7일째 심근내막 생검을 시행하였으며, 병리조직 검사상 호산구 및 임파구로 구성된 염증세포의 간질내 침윤 및 중등도의 간질섬유화가 관찰되었고(Fig. 3) 전자 현미경 소견에서도 호산구와 함께 호산구성 과립들이 간질내에 산재해 있는 것을 볼 수 있었다(Fig. 4). 이 때 같이 시행한 심혈관 조영에서는 정상좌심실기능의 소견을 보였고, 다음날 다시 추적시행한 심초음파검사에서도 정상심장소견으로 환원된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2,B). 이후 환자는 증상이 호전되어 퇴원하였으며, 말초혈액내 호산구수도 서서히 감소하여 4개월 후에는 $253/\text{mm}^3$ 로 정상범위로 회복되었다.

고 안

지속적인 말초혈액내 호산구 증다증을 나타내는 여러 질환들에서 특히 심장계 침범을 잘 동반한다는 것이 알려져 있으며, 1968년 Hardy등은⁴⁾ 호산구성 백혈병(Eosinophilic leukemia), 파종성 호산구성 교원성 질환(Disseminated eosinophilic collagen disease associated with extreme eosinophilia), Löffler 섬유증식성 심내막염(Löffler's endocarditis paitetalis fibroplasia), Löffler씨증후군등 호산구증다증 및 여러 장기 침윤을 나타내는 질환들을 포괄하여 과호산구 증후군이라는 범주를 제시한 바 있었다. 또, 1969년 Robert등은⁵⁾ 위의 질환들에서 나타나는 심장질환들과 말초혈액내 호산구증다증이 없는 심내막섬유증식증(endomyocardial fibrosis)이 모두 비슷한 병리조직소견을 보이는 것을 근거로, 이때 나타나는 심장질환들이 동일한 질환의 다양한 스펙트럼 중의 하나일 가능성을 제시하였으며, Take등은⁶⁾ 이들 심장질환을 호산구성 심질환(eosinophilic heart disease)라 부를 것을 주장하였다.

과호산구 증후군의 원인으로는 다음과 같이 크게 3가지 범주의 원인을 생각할 수 있는데 첫째, 호산구성 백혈병⁸⁾, 둘째는, 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), Hodgkin씨 병, 종양, 기생충, 질환, 천식, 약제에 대한 과민반응등⁹⁾ 2차적인

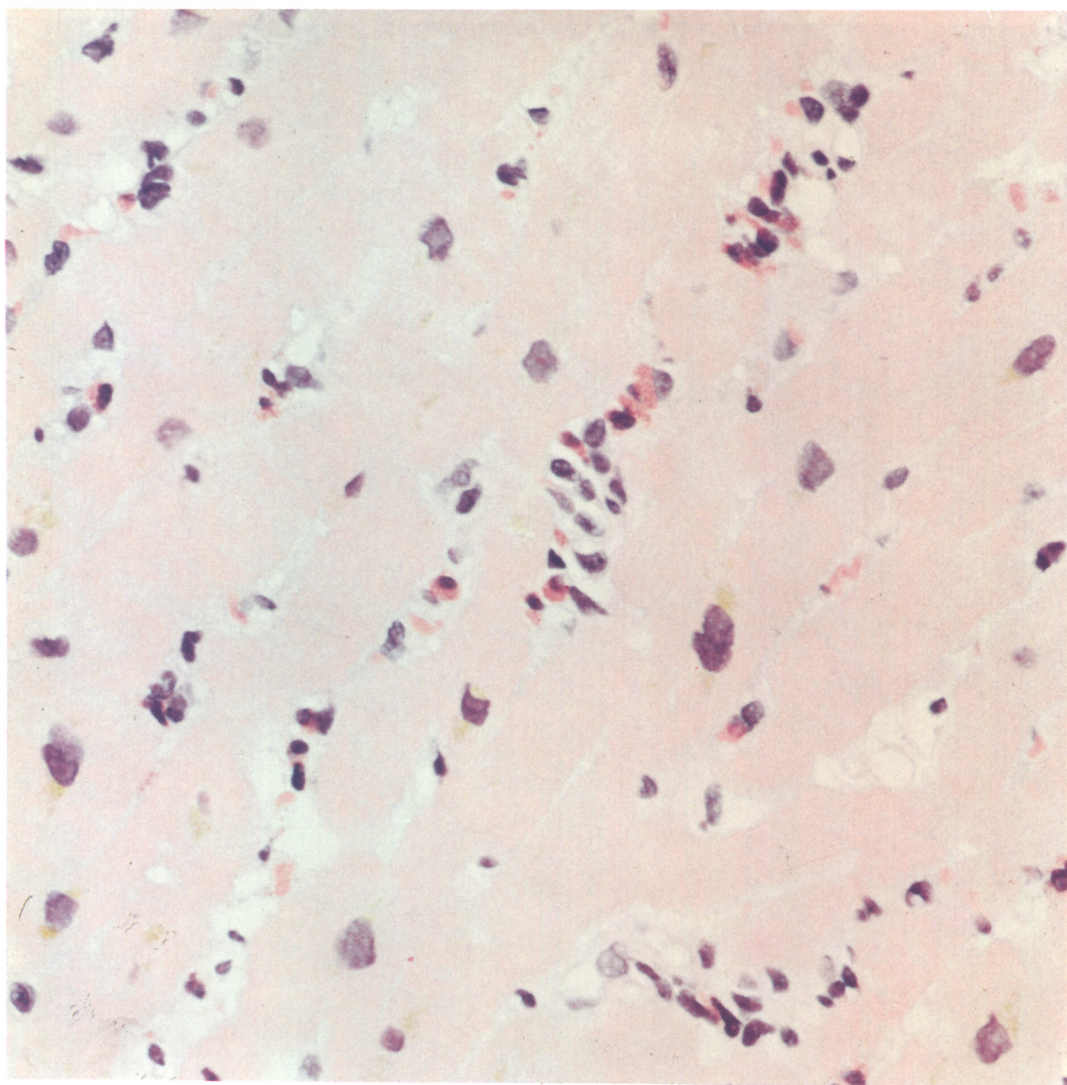


Fig. 3. LM of a endomyocardial biopsy, showing many eosinophils in interstitial area.

반응에 의한것, 세째, 원인불명군이 있으며, NIH⁷⁾에서는 원인불명의 과호산구 증후군을 1500/mm³ 이상의 호산구증다증이 6개월이상 지속되면서 장기침범의 소견이 있을 때로 정의하였다. 호산구가 특히 심장 손상을 잘 일으키는 기전에 대해서는 아직 많은 의문점이 남아있다. 가설로서는 우선 어떤 항원의 자극으로 현저한 호산구 증가가 유발되고 순환혈액의 호산구에서 심장독성 물질들을 지닌 과립을 지속적으로 분비함으로서 심장손상이 일어난다고 생각하는 것이며, 이러한 독성 물질로는 Eosinophilic protein등이 알려져있다^{10,11)}. 이러한 가설들을 뒷받침하는 것으로 심장간질에

호산구성 과립에 분비되어 흩어져 있는 것이 전자현미경 및 면역조직화학검사로 관찰됨이 보고되었다¹¹⁾. 과호산구 증후군의 심질환시의 조직병리 소견은 대개 3가지 연속적인 단계로 나누어 볼 수 있다¹²⁾. 제 1기는 급성염증기로 심근 내층에 뚜렷한 호산구성 심근염소견을 보이는 것이 특징이며, 제 2기는 혈전형성기로 주로 호산구의 침윤으로 두꺼워진 심근에 혈전이 생긴다. 제 3기는 섬유화기로 심내막의 초자섬유에 의한 비후나 심벽혈전이 특징이며, 이때는 혈관염 및 호산구 침윤을 보이지 않는다. 이처럼 제 3기의 소견은 심내막 섬유증식증 때의 조직소견과 동일한 것으로

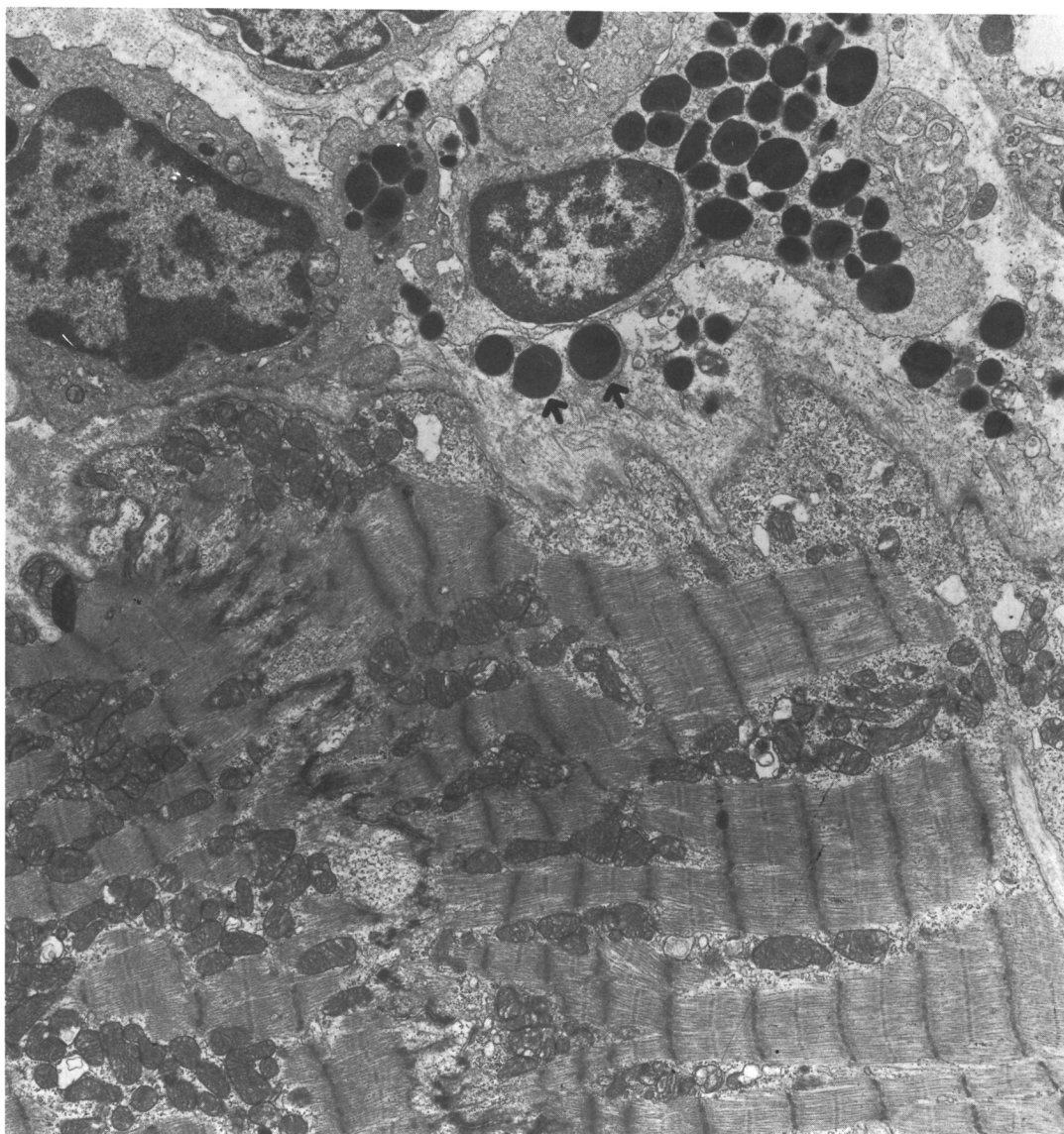


Fig. 4. EM, showing an eosinophil with specific granules. Some granules are scattered in interstitial space(↑).

서 Andy는¹³⁾, 심내막 섬유증증식은 Löffler씨 심내막염 말기의 “burned-out”상태라고 주장하였다.

임상적으로 호산구성 심질환시의 주증상은 체중감소, 발열, 기침, 피부발진 및 호흡곤란, 부종의 심부전증상이 혼하며, 흉부 X선상에서는 심비대, 폐울혈 및 폐침윤의 소견을 보인다¹⁾. 심전도상에서는 비특이적인 ST분절변화, T파의 비정상소견, 좌심비대 및 부정맥소견을 보일 수 있고, 심초음파상에서는 좌우 심실벽의 비후, 좌심실 탄성 저하로 인한 승모판막의 운동장애, 좌심방

확대가 혼한 소견이며 1/3~1/4에서 심낭삼출도 동반된다. 특히 심장증상이 없는 경우에도 심초음파상 이상 소견을 보이는 경우가 있어 초기 병변발견에 심초음파 검사가 유용하다^{1,14)}. 결국 혈액학적으로는 제한성 심근증과 같은 결과를 갖게 되는데, 호산구성 심질환을 확진하려면 심도자 및 심근내막 생검을 시행해야 한다³⁾. 호산구성 심질환을 보이는 과호산구 증후군의 예후는 원인에 따라 다양하다. 과거에는 주로 부검례에서 발견되고 아주 예후가 불량한 것으로 알려졌었으나¹⁵⁾,

16), 이와 달리 본 증례처럼 양호한 임상 경과를 거치는 예들도 보고되고 있고^{3,7,18)}, 최근 심근내막 생검이 실시할 수 있게 되어 심하지 않은 초기 병변들도 발견이 되며, 적극적인 치료로 수명이 연장됨이 보고 되었다. 치료는 우선 호산구 증다증을 유발하는 원인에 대한 적극적인 탐색을 하여 그 원인 질환을 치료하는 것이며, 원인 질환이 확실치 않은 경우는 장기 침범의 심한 정도에 따라 치료를 결정한다. 미국 NIH에서는 기관 침범이 없을 때에는 약물투여 없이 3-6개월 간격으로 추적관찰하고, 기관침범이 명백할 때에는 Steroid를 사용하며, 그대로 계속 질병이 진행할 때에는 세포독성 약제인 Hydrea등을 사용하여 예후가 개선되었음을 보고 하였다¹⁹⁾. 또한 심한 섬유화 소견을 보이는 경우는 수술(endocardiotomy)에 의해 성공적인 치료도 가능하다²⁰⁾.

우리나라에서도 그동안 심장침범소견을 보이는 과호산구 증후군이 보고 되어왔으나^{21,22,23)}, 심근내막 생검에 의해 호산구성 심질환을 확진한 예는 없는 편이다. 본 증례는 과거력등의 병력으로 보아 검사로는 확인 되지 않았으나 잘 알려지지 않은 기생충질환에 의한 과민반응에 기인하여 양호한 경과를 거쳤던 호산구성 심질환의 예일 가능성이 있으며, 이와 같이 호산구증다증과 함께 심장의 이상소견을 보이는 경우는 예후가 아주 불량할 수도 있으므로 초기에 심근내막 생검을 시행하여 호산구성 심질환을 확진하고 적극적인 치료를 시도해야 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Parrillo JE, Borer JS, Henry WL, Wolff SM, Fauci AS : *The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. prospective study of 26 patients, with review of the literature.* Am J Med 67 : 572-587, 1979
- 2) Chusid NM, Dale D, West B, Wolff S : *The hypereosinophilic syndrome : Analysis of fourteen cases with review of the literature.* Medicine 54 : 1-27, 1975
- 3) Kim CH, Vlietstra RE, Edwards WD, Reeder GS, Gleich GJ : *Steroid responsive eosinophilic myocarditis : Diagnosis by endomyocardial biopsy.* Am

J Cardiol 53(10) : 1472-1473, 1984

- 4) Hardy WR, Anderson RE : *The hypereosinophilic syndrome.* Ann Intern Med 68 : 1220-1229, 1968
- 5) Roberts WC, Liegler DG, Carbone PP : *Endomyocardial disease and eosinophilia. A clinical and pathological spectrum.* Am J Med 46 : 28-42, 1969
- 6) Take M, Sekiguchi M, Hiroe M, Hirose K, Mizoguchi H, Kijima M, et al : *Clinical spectrum and endomyocardial biopsy findings in eosinophilic heart disease.* Heart Vessels Suppl 1 : 243-249, 1985
- 7) Fauci AS, Harlady JB, Roberts WC et al : *NIH Conference : The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations.* Ann Intern Med 97 : 78-92, 1982
- 8) Olson TA, Virmani R, Ansinelli RA, Lee DH, Mossijazuk AD, Marsella RC, Ruymann FB : *Cardiomyopathy in a child with hypereosinophilic syndrome.* Ped Cardiol 3 : 161-169, 1982
- 9) Fenoglio JJ, McAllister HA, Mullick FG : *Drug related myocarditis.* Hum Pathol 12(10) : 900-907, 1981
- 10) Tai PC, Ackerman SJ, Spry CJ, Dunnette S, Olsen EG, Gleich GJ : *Deposits of eosinophil granules proteins in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease.* Lancet 3 : 643-647, 1987
- 11) Nakyama Y, Kohriyama T, Yamamoto S, Deguchi H, et al : *Electron-microscopic and immunohistochemical studies on endomyocardial biopsies from a patient with eosinophilic endomyocardial disease.* Heart Vessels Suppl 1 : 250-255, 1985
- 12) Edwards JE : *Pathology of mitral incompetence.* In. Silver MD. ed. Cardiovascular pathology. Churdrill Livingstone 585-589, 1983
- 13) Andy JJ : *Helminthiasis, the hypereosinophilic syndrome and endomyocardial fibrosis : Some observation and hypothesis.* Afr J Med sci 12 : 155-164, 1983
- 14) Solley GO, Mandonado JE, Gleich GJ, Giuliani ER, Hoagland HC, Pierre RV, Brown AL : *Endomyocardial disease with eosinophilia.* Mayo clin Proc 51 : 607-708, 1976
- 15) Herzog CA, Snover DC, Staley NA : *Acute necrotizing eosinophilic myocarditis.* Br Heart J 52 : 343-348, 1984
- 16) Arnold M, McGuire L, Lee JCK : *Loeffler's fibro-*

- plastic endocarditis. Patholgy 20(1) : 79-82, 1988*
- 17) Inoh T, Tsukitani M, Adachi Y, Motooka T, Fukuzaki H : *A case of acute peri-myocarditis associated with delayed appearance of eosinophilia. Kobe J Med Sci 26 : 223-228, 1980*
 - 18) Jameson MD, Segrawes SD : *Idiopathic hypereosinophilic syndrome. Postgraduate Med 84 : 93-96, 1988*
 - 19) Parrillo JE, Fauci AS, Wolff SM : *Therapy of the hypereosinophilic syndrome. Ann Intern Med 89 : 167-172, 1978*
 - 20) Davies J, Sapsford R, Brooksby I, Olsen EGJ, Spry CJ, Oakley CM. Goodwin JF : *Successful surgical treatment of two patients with eosinophilic endomyocardial disease. Br Heart J 46 : 438-445, 1981*
 - 21) 정준표 · 남동기 · 이선주 · 이은경 · 한지숙 · 고윤웅 : 호산구 증다증 및 과호산구 과다증후군에 대한 임상적 고찰. 대한혈액학회지 23 : 127-137, 1998
 - 22) 박세훈 · 김재준 · 김재홍 : 과호산구 증후군. 대한피부과학회지 20 : 569-573, 1982
 - 23) 김상인 · 조한익 · 채범석 : 호산구에 관한 검색. 제 2보 골수의 호산구증가. 대한혈액학회잡지 4 : 7-10, 1968