

단일 대학병원 알레르기내과에 내원한 호산구증가증 환자의 원인 질환과 감별 지표

유지은, 심다운, 고영일

전남대학교 의과대학 내과학교실

Etiologies and differential markers of eosinophilia-associated diseases in the Allergy Department of a single university hospital

Ji Eun Yu, Da Woon Sim, Young-Il Koh

Division of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: We aimed to analyze the frequency of eosinophilia-associated diseases and to search for possible markers that may be useful for their differential diagnosis.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 148 patients with peripheral blood eosinophil count of more than 500/ μ L who visited the Allergy Department of Chonnam National University Hospital for the first time from January to December 2016. Blood eosinophilia was categorized as mild ($< 1,500/\mu$ L), moderate (1,500–5,000/ μ L), and severe ($> 5,000/\mu$ L).

Results: Blood eosinophilia was mostly caused by allergic diseases (41.9%), parasitic infestation (23.6%), and drug allergy (19.6%). Eosinophil count was higher in patients with parasitic infestation ($P < 0.01$), drug allergy ($P < 0.01$), hypereosinophilic syndrome (HES, $P < 0.001$), or eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, $P < 0.001$) than in those with allergic diseases. The eosinophilic cationic protein level was higher in patients with HES than in those with allergic diseases ($P < 0.05$) and parasitic infestation ($P < 0.05$). The total IgE level was lower in patients with HES than in those with parasitic infestation ($P < 0.05$) and EGPA ($P < 0.05$). The vitamin B₁₂ level was higher in patients with HES than in those with parasitic infestation ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in tryptase levels between the groups. The most common cause of mild eosinophilia was allergic diseases (59.8%), followed by parasitic infestation (22.7%) and drug allergy (13.4%). The common causes of moderate eosinophilia were drug allergy (37.8%), parasitic infestation (29.7%), and allergic diseases (10.8%). The common causes of severe eosinophilia were EGPA (28.6%), HES (21.4%), parasitic infestation (14.3%), and drug allergy (14.3%).

Conclusion: Common causes of blood eosinophilia in patients who visit the allergy department are allergic diseases, parasitic infestation, and drug allergy. Several markers, including eosinophil count, total IgE, and vitamin B₁₂, may be useful for the differential diagnosis of eosinophilia-associated diseases. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:142-149)


Keywords: Eosinophilia, Immunoglobulin E, Vitamin B₁₂

서론

호산구는 선천면역과 염증 반응에 중요한 역할을 하는 세포로 정상인의 말초혈액에서 백혈구의 5% 미만으로 관찰된다.¹ 골수의 조혈모세포로부터 생성되며, 골수계 전구세포로부터 분화된다.² 증식과 분화에는 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin (IL)-3, IL-5 등의 사이토카인이 관여하는 것

로 알려져 있으며, 특히 IL-5가 중요한 것으로 알려져 있다.³

호산구는 직경이 12–15 μ m 정도이고, 핵은 이엽으로 되어 있으며, 세포질에는 여러 종류의 과립이 존재한다.⁴ 과립 안에는 major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil-derived neurotoxin, eosinophil peroxidase 등 4종의 주요 단백질이 있으며, 이들은 호산구를 다른 세포와 구별하는 지표가 될 수 있다.⁵ 호산구는 고도로 분화된 과립구로 알레르기 과민반응과 기생충 감염에

Correspondence to: Young-Il Koh  <https://orcid.org/0000-0002-5100-9473>
Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: yikoh@chonnam.ac.kr
Received: January 30, 2019 Revised: April 19, 2019 Accepted: May 2, 2019

© 2019 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

대한 방어 등에서 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다.⁴ 최근에는 항원전달세포로서의 역할과 비만세포의 조절 등 다양한 면역 기능도 가지고 있는 것으로 알려지고 있다.^{6,7}

임상에서 혈액 호산구 증가로 내원하는 경우를 종종 경험한다. 혈액 호산구증가증은 말초혈액 호산구 수가 500/ μ L 이상이거나, 백혈구의 5% 이상인 경우로 정의한다.¹ 혈액 호산구증가증의 유병률은 잘 알려져 있지 않으나, 캐나다⁸에서 0.1%, 프랑스⁹에서 2.4%에서 호산구 증가를 보였다는 보고가 있다. 호산구는 기저질환으로 인해 이차적 또는 반응성으로 증가하는 경우가 있고, 또한 일차적으로 골수에서 많이 생성되어 질병을 일으키기도 한다. 이차성 또는 반응성 호산구증가증이 더 흔하므로 우선 고려하여야 한다. 이차성 호산구증가증의 흔한 원인으로는 기생충 감염, 알레르기질환, 약물알레르기 등이 있다.¹ 드문 원인으로는 알레르기기관지폐아스페르길루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA), 호산구육아종증다발혈관염(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)이 있으며, 악성종양,^{10,11} 과면역글로불린 E 증후군(hyper-IgE syndrome) 등의 면역결핍질환¹²과 관련되어 발생할 수 있다. 그리고 사람면역결핍바이러스 등의 감염질환¹³ 및 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 면역글로불린 G4 연관 질환 등의 자가면역질환¹⁴과 관련되어 발생할 수도 있다. 또한 만성호산구폐렴, 호산구 연관 위장관질환 등 단일 장기에 국한된 호산구질환이 원인이 되는 경우도 있다.¹ 드물게 급성 또는 만성호산구백혈병¹⁵이나 비만세포질환¹⁶에서 일차성으로 단클론성 호산구 증가가 발생할 수 있다. 표적 장기의 호산구 침범이 있으면서 호산구증가증의 다른 원인이 배제되는 경우에는 과호산구증후군을 고려해 볼 수 있다.¹ 이처럼 호산구증가증을 일으키는 원인은 가벼운 양성질환에서부터 악성종양에 이르기까지 매우 다양하다. 이러한 질환들이 치료와 예후에 있어서 큰 차이를 보이기 때문에 초기에 정확하게 진단하는 것이 호산구증가증 환자를 치료하는 데 중요하다.

국내에서 성인을 대상으로 호산구증가증의 원인 질환을 분석한 연구들이 있는데, Chung 등¹⁷에 따르면 기생충 감염이 원인이었고, Shin 등¹⁸의 연구에서는 알레르기질환이 많았으며, 비교적 최근 발표된 Kim 등¹⁹의 연구에서는 악성종양이 많은 것으로 조사되었다. 호산구 증가의 흔한 원인이 연구자에 따라 매우 다를 수 있다. 앞으로 호산구 증가를 일으키는 흔한 원인 질환에 대한 많은 국내 연구가 필요하다.

호산구증가증의 원인은 매우 다양하여 원인 질환을 찾는 과정이 쉽지 않고, 오랜 시간을 요구하는 경우가 많다. 또한 원인 질환 간에 감별이 어려운 경우도 있다. 예를 들어, 호산구 증가와 함께 전신 여러 장기의 침범 소견이 있는 경우에는 기생충 감염, 중증약물 알레르기, EGPA, 과호산구증후군, 악성종양 등의 질환 간에 감별이 어려울 수 있다. 각 질환의 정의 및 진단 기준들이 있지만, 실제 임상에서는 이러한 기준만으로는 진단이 애매한 상황을 많이 경험

한다. 간단한 혈액검사를 통해 측정할 수 있는 감별에 도움이 되는 지표들이 있다면 감별진단에 많은 도움을 받을 수 있을 것으로 생각되지만, 이에 대한 연구는 국내외적으로 흔하지 않다.

호산구증가증의 원인 질환의 빈도를 정확하게 분석하기 위해서는 호산구 증가의 원인에 대한 진단이 정확해야 하고, 호산구증가증 환자들이 많이 내원해야 한다. 이러한 조건을 만족하는 연구 대상으로 대학병원 알레르기내과에 내원한 환자들이 적절할 수 있을 것으로 생각한다. 이 연구는 단일 대학병원 알레르기내과에 내원한 혈액 호산구 증가 환자들을 대상으로 원인 질환의 빈도를 분석하고, 혈액 검사 중 질환 간의 감별에 도움이 될 수 있는 지표를 찾아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2016년 1월부터 12월까지 1년 동안 전남대학교병원 알레르기내과에 처음으로 내원한 환자 중 호산구증가증을 보인 148명을 대상으로 하였다. 호산구증가증은 말초혈액 호산구가 500/ μ L 이상인 경우로 정의하였다. 계절에 따른 원인 질환의 빈도 차이를 줄이기 위하여 기간을 1년으로 제한하였다.

2. 방법

1) 자료 수집

의무기록을 통하여 후향적으로 나이, 성별, 호산구증가증 원인 질환의 진단명, 혈액검사 결과 등을 확인하였다. 한 환자에서 호산구 증가의 원인이 1개 이상인 경우에는 호산구 증가의 주된 원인으로 추정되는 1개의 질환을 선택하였다. 예를 들어, 천식과 EGPA가 동시에 있는 경우에는 EGPA를 선택하였다. 이 연구는 전남대학교병원 윤리심의위원회의 승인을 받았다(승인번호: CNUH-2019-125).

2) 혈액검사

혈액 호산구 수, 호산구 분율, 혈청 총 면역글로불린 E, 비타민 B₁₂, 호산구양이온단백, 트립신분해효소 등의 검사 결과를 가능한 수집하였다. 호산구 수 및 분율은 XN-1000 (Sysmex, Kobe, Japan)을 이용하여 계수하였다. 혈청 총 면역글로불린 E와 비타민 B₁₂는 ADVIA Centaur XPT (Siemens, Berlin, Germany)를 이용하여 측정하였으며, 호산구양이온단백과 트립신분해효소는 Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다.

3) 원인 질환의 진단 기준

알레르기질환은 천식, 비염, 아토피피부염, 호산구기관지염, 접촉피부염 등을 포함하였다. 천식은 천식 의심 증상이 있으면서 기도

폐쇄의 가역성이나 기도과민성이 증명된 경우로 정의하였다. 비염은 콧물, 재채기, 코막힘, 코가려움 중 2가지 이상의 증상이 지속적으로 반복되고, 전비경검사에서 임상적으로 유의미한 질환이 없는 경우로 하였다. 아토피피부염은 한국인 아토피피부염 진단기준에서 주 진단기준 2개 이상과 보조 진단기준 4개 이상을 만족하는 경우로 정의하였다.

기생충 감염은 날음식 섭취력이 있고, 개회충, 간흡충, 폐흡충에 대한 혈청 특이 면역글로불린 G 검사에서 양성을 보이면서, 기생충 약물치료 후 호산구 수가 정상인 경우로 진단하였다. 그 외 특정 기생충을 규명할 수는 없었으나, 생식력이 있고, 기생충 약물치료 후 호산구 수가 정상인 경우도 기생충 감염으로 분류하였다. 기생충 약물치료는 Albendazole을 7일간, Praziquantel을 2일간 투여하였다.

약물알레르기는 약물 투여와 임상 증상과의 인과성을 고려하여 약물발진, 약물열, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군,²⁰ 탈락피부염 등으로 분류하였다.

ABPA는 천식이 있으면서 흉부 고해상 전산 단층촬영술에서 중심기관지확장증 소견이 보이고, 혈액 호산구와 혈청 총 면역글로불린 E가 증가되어 있으며, 아스페르길루스푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)에 대한 특이 면역글로불린 E나 G가 존재하는 경우로 하였다.²¹ 만성호산구폐렴은 혈액 호산구증가증이 있으면서 흉부 방사선검사에서 특징적인 소견이 관찰되거나, 기관지폐포세척액에서 호산구가 25% 이상 증가되어 있는 경우로 하였다.²² EGPA는 천식과 10% 이상의 혈액 호산구증가증이 있으면서, 호산구 폐침윤, 부비동염, 신경병증 임상 소견, 조직검사에서 혈관염 또는 혈관외호산구침윤 소견 등이 관찰되는 경우로 진단하였다.²³ 호산구 연관 위장관질환은 혈액 호산구가 증가되어 있으면서 위장관에 국한된 호산구 침범이 있는 경우로 하였다.²⁴ 과호산구증후군은 최소 2회 이상 1,500/ μ L 이상의 호산구 증가가 있거나, 호산구 조직 침윤의 증거가 있으면서 호산구 증가의 다른 원인이 배제된 경우로 하였다.²⁵

4) 호산구증가증의 정도 분류

혈액 호산구 수가 500/ μ L 이상이고, 1,500/ μ L 미만이면 경증, 1,500/ μ L 이상이고, 5,000/ μ L 이하이면 중등증, 5,000/ μ L를 초과하면 중증 호산구증가증으로 분류하였다.¹

5) 통계 분석

결과는 중앙값과 범위로 표시하였다. 비교분석은 Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U-test, Pearson chi-square test를 이용하였으며, 상관분석은 Spearman correlation을 이용하였다. 통계 프로그램은 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 호산구증가증 원인 질환의 빈도

대상 환자 148명 중 남자는 84명(56.8%), 여자는 64명(43.2%)이었다. 평균 나이는 53.2 ± 18.5 세였다. 평균 혈액 호산구 수는 백혈구에 대한 비율로는 $18.2\% \pm 14.1\%$, 절대 수로는 $2,306 \pm 4,952/\mu$ L였다. 호산구 수 정도에 따라 분류하였을 때, 경증 호산구증가증을 보인 환자는 97명(65.5%)이었고, 중등증은 37명(25.0%), 중증은 14명(9.5%)이었다.

148명 환자 모두에서 원인 질환을 알 수 있었다. 천식, 비염, 아토피피부염을 포함한 알레르기질환이 62명(41.9%)으로 가장 흔한 원인이었으며, 다음으로 기생충 감염 35명(23.6%), 약물알레르기 29명(19.6%) 순이었다. 이 외의 질환으로 과호산구증후군 7명(4.7%), EGPA 6명(4.1%), 만성호산구폐렴 4명(2.7%), ABPA 3명(2.0%), 호산구 연관 위장관질환 2명(1.4%)이 있었다(Fig. 1).

2. 원인 질환 간 혈액검사 지표의 비교

나이를 보면 EGPA 환자에서 알레르기질환($P=0.001$)과 과호산구증후군($P<0.05$)에 비해 유의하게 많았다. 여성의 비율을 보면 기생충 감염과 약물알레르기에서만 남성보다 낮았다. 기생충 감염에서 여성의 비율이 17.1%로 가장 낮았으며, 알레르기질환($P<0.001$), 과호산구증후군($P<0.05$), EGPA ($P<0.01$), 만성호산구폐렴($P<0.001$), ABPA ($P<0.05$), 호산구 연관 위장관질환($P<0.01$)과 유의한 차이를 보였다. 약물알레르기에서는 여성의 비율이 24.1%이었고, 알레르기질환($P<0.01$), EGPA ($P<0.05$), 만성호산

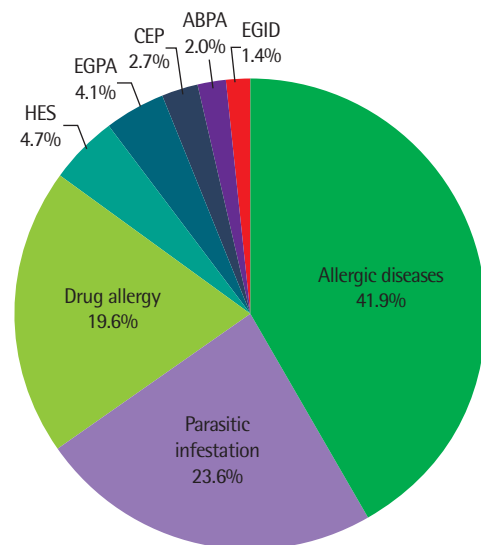


Fig. 1. Frequency of eosinophilia-associated diseases in all patients (n=148). ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; CEP, chronic eosinophilic pneumonia; EGID, eosinophilic gastrointestinal disorder; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; HES, hypereosinophilic syndrome.

Table 1. Comparison of characteristics among the diverse eosinophilia-associated diseases

| Variable | Allergic diseases (n=62) | Parasitic infestation (n=35) | Drug allergy (n=29) | HES (n=7) | EGPA (n=6) | CEP (n=4) | ABPA (n=3) | EGID (n=2) | P-value |
|----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------|
| Age (yr) | 52 (16–79) | 59 (18–78) | 55 (18–86) | 48 (21–76) | 78 (73–86)*, ¹ | 50 (46–67) | 53 (42–58) | 80 (76–84) | 0.001 |
| Female sex | 35 (56.5) ^{‡,§} | 6 (17.1) | 7 (24.1) | 4 (57.1) [‡] | 4 (66.7) ^{‡,§} | 4 (100) ^{‡,§} | 2 (66.7) [‡] | 2 (100) ^{‡,§} | <0.001 |
| Blood eosinophil (%) | 10.1 (5.2–46.4) | 17.4* (7.2–86.7) | 15.7* (5.5–48.7) | 45.2* (14.4–65.5) | 47.7* (9.8–71.4) | 23.5 (13.7–32.1) | 16.6 (13.8–43.0) | 27.1 (10.4–43.7) | <0.001 |
| Blood eosinophil (μL) | 700 (500–3,400) | 1,100* (500–39,400) | 1,600* (500–12,250) | 5,000* (1,400–12,200) | 8,385* (1,300–41,450) | 2,200* (1,600–5,430) | 1,600 (1,300–5,010) | 3,095 (640–5,550) | <0.001 |
| ECP (μg/L) | 36.6 (0–153) (n=44) | 28.0 (3.9–200) (n=23) | 49.9 (26.6–137) (n=7) | 191.5* [‡] (53.3–200) (n=6) | 154.5 (108–200) (n=4) | 117.0 (12.4–200) (n=3) | 120.0 (5.6–180) (n=3) | 88.6 (n=1) | NA |
| Total IgE (IU/mL) | 320 (0–11,700) (n=58) | 700 (0–11,800) (n=34) | 93 (0–41,600) (n=18) | 71 ^{‡,} (0–697) (n=7) | 7,970 (181–23,500) (n=6) | 570 (118–2,050) (n=4) | 1,050 (746–1,630) (n=3) | 590 (186–994) (n=2) | 0.003 |
| Vitamin B ₁₂ (pmol/L) | 690 (253–1,306) (n=7) | 442 (183–803) (n=32) | 579 (395–1,476) (n=8) | 765 [‡] (413–1,476) (n=7) | 790 (402–1,035) (n=5) | 714 (n=1) | ND | 1,217 (n=1) | NA |
| Tryptase (μg/L) | 4.21 (1.35–5.99) (n=9) | 3.24 (1.58–7.31) (n=32) | 3.81 (0–10.4) (n=9) | 4.39 (0–19.4) (n=7) | 3.35 (0–14.8) (n=5) | 3.09 (1.83–4.35) (n=2) | ND | 4.79 (n=1) | NA |

Values are presented as median (range) or number (%).

ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; CEP, chronic eosinophilic pneumonia; ECP, eosinophilic cationic protein; EGID, eosinophilic gastrointestinal disorder; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; HES, hypereosinophilic syndrome; NA, not available; ND, no data.

* $P < 0.05$ compared with allergic diseases. ¹ $P < 0.05$ compared with HES. [‡] $P < 0.05$ compared with parasitic infestation. [§] $P < 0.05$ compared with drug allergy. ^{||} $P < 0.05$ compared with EGPA.

구폐렴($P < 0.01$), 호산구 연관 위장관질환($P < 0.05$)과 유의한 차이를 보였다. 호산구 수는 과호산구증후군과 EGPA에서 가장 높았으며, 과호산구증후군($P < 0.001$)과 EGPA ($P < 0.001$)뿐만 아니라, 기생충 감염($P < 0.01$), 약물알레르기($P < 0.01$), 만성호산구폐렴($P < 0.05$)에서도 알레르기질환에 비해 유의하게 높았다. 호산구양이온단백은 과호산구증후군에서 가장 높았으며, 알레르기질환($P < 0.05$)과 기생충 감염($P < 0.05$)에 비해 유의하게 높았다. 혈청 총 면역글로불린 E는 과호산구증후군에서 가장 낮았으며, 기생충 감염($P < 0.05$)과 EGPA ($P < 0.05$)에 비해 유의하게 낮았다. 비타민 B₁₂는 과호산구증후군에서 기생충 감염에 비해 유의하게 높았다($P < 0.05$). 트립신분해효소는 질환 간 통계적인 차이가 없었다(Table 1).

전체 환자를 대상으로 상관관계를 분석하였을 때 호산구 분율($rs = 0.47$, $P < 0.001$)과 절대 수($rs = 0.53$, $P < 0.001$)는 호산구양이온단백과 유의한 상관관계를 보였다. 그러나 호산구 분율 또는 절대 수는 혈청 총 면역글로불린 E와는 유의한 상관 관계가 없었다.

3. 알레르기질환 사이의 비교

알레르기질환 환자 중 호산구기관지염 1명, 접촉피부염 1명은 그 수가 적어 제외하고 분석하였다. 천식만 있는 경우가 7명(11.7%), 비염만 있는 경우가 9명(15.0%), 아토피피부염만 있는 경우가 2명(3.3%)이었다. 천식과 비염이 동시에 있는 경우가 40명(66.7%)으로 가장 많았고, 비염과 아토피피부염이 동시에 있는 경우는 1명(1.7%)이었

고, 천식, 비염, 아토피피부염이 모두 있는 경우는 1명(1.7%)이었다.

천식, 비염, 아토피피부염 사이에 호산구 분율, 절대 수, 혈청 총 면역글로불린 E 등의 차이는 없었고, 천식과 비염 사이에 호산구양이온단백의 차이도 없었다. 천식과 비염이 동시에 있는 환자들에서 천식만 있거나 비염만 있는 환자들에 비해 호산구 분율, 절대 수, 호산구양이온단백, 혈청 총 면역글로불린 E 등의 차이는 없었다(Table 2).

4. 기생충 감염 사이의 비교

기생충 감염 환자 중 특정 기생충을 규명할 수 없었던 5명을 제외하고 분석하였다. 기생충 감염에는 개회충증이 26명(74.3%)으로 가장 많았고, 간흡충증 2명(5.7%), 폐흡충증 2명(5.7%) 등이 포함되어 있었다. 폐흡충증 환자들이 개회충증에 비해 유의하게 나이가 적고($P < 0.01$), 호산구 분율이 높았다($P < 0.05$). 호산구양이온단백, 혈청 총 면역글로불린 E는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

5. 약물알레르기 사이의 비교

약물알레르기 환자 중 약물유발호산구증가증 1명, 약물유발혈관염 1명은 그 수가 적어 제외하고 분석하였다. 약물알레르기는 약물발진이 9명(33.3%), 약물열 6명(22.2%), DRESS 증후군이 9명(33.3%), 탈락피부염이 3명(11.1%)으로 흔한 원인은 약물발진과 DRESS 증후군이었다. 탈락피부염 환자들이 DRESS 증후군에 비해 나이가 유의하게 많았다($P < 0.05$). 호산구 수는 DRESS 증후군

Table 2. Comparison of characteristics among the diverse allergic diseases

| Variable | Asthma only (n=7) | Rhinitis only (n=9) | Atopic dermatitis only (n=2) | Asthma and rhinitis (n=40) | Rhinitis and atopic dermatitis (n=1) | Asthma, rhinitis and atopic dermatitis (n=1) |
|------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--|
| Age (yr) | 67 (16–79) | 56 (23–64) | 33 (18–47) | 52 (16–75) | 21 | 21 |
| Female sex | 6 (85.7) | 5 (55.6) | 1 (50.0) | 19 (47.5) | 1 (100) | 1 (100) |
| Blood eosinophil (%) | 12.3 (10.0–40.6) | 10.1 (6.4–46.4) | 8.1 (7.8–8.4) | 9.6 (5.2–24.1) | 8.1 | 12.2 |
| Blood eosinophil (/μL) | 1,000 (500–3,400) | 800 (500–3,300) | 600 (500–700) | 700 (500–2,000) | 800 | 800 |
| ECP (μg/L) | 77.2 (36.5–135) (n=5) | 29.9 (0–48.8) (n=4) | ND | 29.5 (7.3–153) (n=32) | ND | 57.3 (n=1) |
| Total IgE (IU/mL) | 180 (69–3,950) (n=7) | 250 (0–2,630) (n=8) | 409 (n=1) | 345 (0–4,300) (n=38) | 2,410 (n=1) | 11,700 (n=1) |

Values are presented as median (range) or number (%).

ECP, eosinophilic cationic protein; ND, no data.

Comparative statistics were performed among asthma only, rhinitis only, atopic dermatitis only, and/or asthma and rhinitis groups, but no statistical differences between the 2 groups were found.

Table 3. Comparison of characteristics among the diverse parasitic infestations

| Variable | Toxocariasis (n=26) | Clonorchiasis (n=2) | Paragonimiasis (n=2) | P-value |
|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|---------|
| Age (yr) | 61 (30–77) | 61 (50–71) | 24 (18–29)* | 0.066 |
| Female sex | 2 (7.7) | 0 (0) | 1 (50) | 0.140 |
| Blood eosinophil (%) | 14.9 (10.7–37.0) | 12.5 (7.4–17.5) | 55.9 (25.0–86.7)* | 0.081 |
| Blood eosinophil (/μL) | 1,050 (700–7,180) | 800 (500–1,100) | 20,730 (2,060–39,400) | 0.119 |
| ECP (μg/L) | 25.7 (9.4–200) (n=16) | 35.9 (26.4–45.3) (n=2) | 132.1 (64.2–200) (n=2) | 0.248 |
| Total IgE (IU/mL) | 887 (0–11,800) (n=26) | 251 (120–382) (n=2) | 1,113 (715–1,510) (n=2) | 0.302 |

Values are presented as median (range) or number (%).

ECP, eosinophilic cationic protein.

* $P < 0.05$ compared with toxocariasis.

Table 4. Comparison of characteristics among the diverse drug allergies

| Variable | Drug rash (n=9) | Drug fever (n=6) | DRESS syndrome (n=9) | Exfoliative dermatitis (n=3) | P-value |
|------------------------|-----------------------|------------------|------------------------|------------------------------|---------|
| Age (yr) | 51 (18–83) | 72 (29–82) | 47 (24–65) | 83 (77–86)* | 0.029 |
| Female sex | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 3 (33.3) | 1 (33.3) | 0.879 |
| Blood eosinophil (%) | 11.2 (5.5–22.6) | 12.8 (6.9–17.9) | 24.9 (8.8–48.7) | 17.6 (16.2–37.0) | 0.033 |
| Blood eosinophil (/μL) | 800 (500–2,650) | 940 (500–2,000) | 2,700 (700–12,250) | 1,600 (900–4,500) | 0.029 |
| ECP (μg/L) | 73.0 (37.9–108) (n=2) | ND | 46.1 (26.6–79.0) (n=4) | ND | NA |
| Total IgE (IU/mL) | 114 (39–2,990) (n=3) | 58 (17–91) (n=4) | 82 (0–3,140) (n=8) | 108 (n=1) | NA |

Values are presented as median (range) or number (%).

DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; ECP, eosinophilic cationic protein; NA, not available; ND, no data.

* $P < 0.05$ compared with DRESS syndrome.

과 탈락피부염에서 약물발진이나 약물열에 비해 유의한 차이는 아니지만 높은 경향을 보였다(Table 4).

6. 호산구증가증 중증도에 따른 원인 질환의 빈도

혈액 호산구 수의 정도에 따라 흔한 원인 질환의 종류가 어떻게 다른지 알아보았다. 경증 호산구증가증을 보인 환자 97명에서 흔

한 원인 질환은 알레르기질환 58명(66.7%), 기생충 감염 22명(17.5%), 약물알레르기 13명(11.9%) 순이었다(Fig. 2A). 중등증 호산구증가증을 보인 환자 37명에서 흔한 원인 질환은 약물알레르기 14명(37.8%), 기생충 감염 11명(29.7%), 알레르기질환 4명(10.8%) 순이었다(Fig. 2B). 그리고 중증 호산구증가증을 보인 환자 14명에서 흔한 원인 질환은 EGPA 4명(28.6%), 과호산구증후군 3명

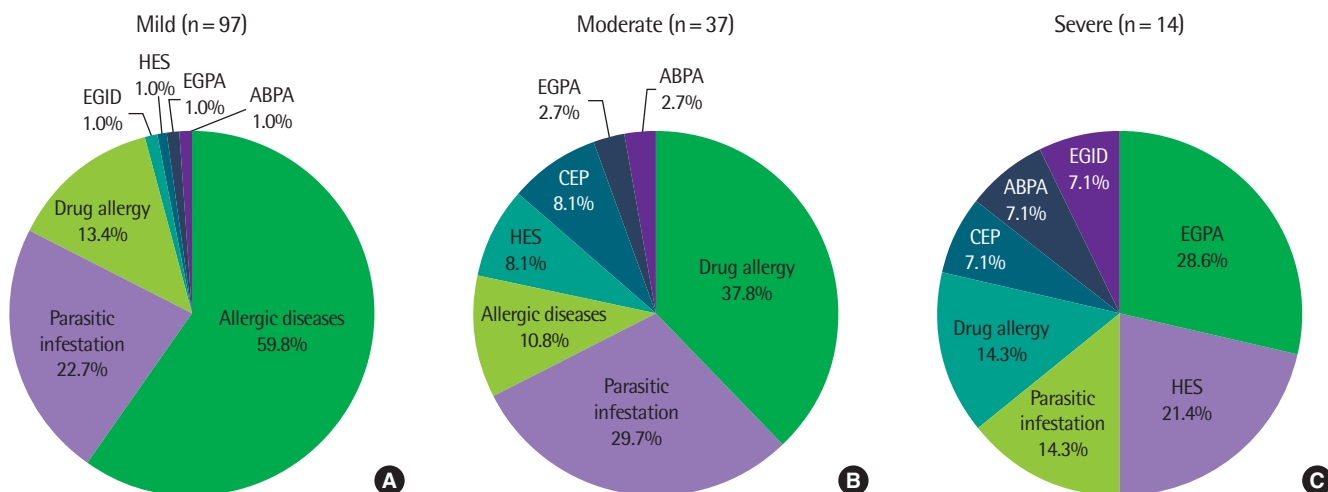


Fig. 2. Frequency of eosinophilia-associated diseases in patients with mild (A), moderate (B), and severe (C) eosinophilia. ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; CEP, chronic eosinophilic pneumonia; EGID, eosinophilic gastrointestinal disorder; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; HES, hypereosinophilic syndrome.

(21.4%), 기생충 감염 2명(14.3%), 약물알레르기 2명(14.3%) 순이었다(Fig. 2C).

고 찰

단일 대학병원 알레르기내과에 내원한 혈액 호산구증가증 환자들의 흔한 원인은 알레르기질환, 기생충 감염, 약물알레르기 등의 3가지인 것으로 확인되었다. 이 외에도 과호산구증후군, EGPA, 만성호산구폐렴, ABPA, 호산구 연관 위장관질환 등이 있었다. 이는 임상에서 호산구증가증의 원인 질환을 진단할 때, 이러한 질환들을 우선적으로 고려할 필요가 있음을 의미한다. 호산구증가증의 흔한 3가지 질환, 즉 알레르기질환, 기생충 감염, 약물알레르기는 기존의 다른 문헌에서도 흔한 원인들이었다.^{26,27} 3가지 원인들 중에서 그 순서는 약간 다를 수 있다. 본 연구에서는 알레르기질환이 가장 흔하고, 다음으로 기생충 감염, 약물알레르기 순이었다. 국내의 다른 연구에서는 기생충 감염이 가장 흔하고, 다음으로 알레르기질환, 약물알레르기 순이었다.²⁸ 미국에서는 약물알레르기가 가장 흔하고, 세계적으로는 기생충 감염이 가장 흔한 것으로 알려져 있다.²⁹ 지역 및 국가에 따라 식생활과 환경이 다르기 때문에 그 순서가 다를 수 있다. 또한 감염 질환이 감소되고, 다양한 식품 섭취와 약제 복용이 증가함에 따라 그 원인들이 순서를 달리할 가능성도 있다.³⁰ 그러나 상기 3가지의 흔한 질환은, 그 순서는 약간 다를 수 있지만, 앞으로도 호산구증가증의 흔한 원인일 것으로 생각된다. 따라서 호산구증가증으로 내원한 환자에서는 우선적으로 3가지의 흔한 질환을 배제할 필요가 있을 것이다.

이 연구에 포함된 알레르기질환 환자는 대부분이 천식과 비염이었고, 아토피피부염 환자는 별로 없었다. 이는 성인 아토피피부염

환자의 경우 주로 피부과에서 치료를 받는 경우가 많은 것에 기인한 것으로 보인다. 천식과 비염 간에 혈액 호산구 수는 비슷하였고, 각각 단독으로 있는 경우나 천식과 비염을 동시에 가지고 있는 경우나 호산구 수에 있어 차이를 보이지 않았다. 기생충 감염은 그 유병률이 지역 및 생식 습관 등에 의해 영향을 많이 받는다. 해당 기생충이 많은 지역에서 충란에 감염된 생식을 섭취한 후에 인간에게 감염될 수 있다. 이 연구에서는 호산구 증가를 일으키는 기생충으로 개회충증이 가장 많았다. 이는 최근 국내의 다른 보고와도 일치한다.²⁸ 내국인 중 가축이나 야생동물의 생간이나 생고기를 생식하는 사람이 많기 때문인 것으로 생각한다. 개회충에 의한 감염은 증상이 없는 경우도 많아, 호산구증가증을 보이는 환자에서는 기본적으로 개회충 감염에 대한 혈청 검사를 시행하는 것이 필요할 수 있다.³¹ 기생충 감염은 대부분이 남성이었는데, 이는 다른 보고와도 유사한 결과이다.²⁸ 남성들이 여성에 비해 생식을 자주 하기 때문인 것으로 생각한다. 특히, 남성 호산구증가증 환자에서는 반드시 기생충에 대한 문진 및 검사가 필요함을 의미할 수 있겠다. 간흡충증과 폐흡충증이 매우 적게 포함되어 있어, 기생충 간 비교가 어렵지만, 폐흡충증에서 혈액 호산구 수가 높은 경향을 보여, 향후 이에 대한 연구도 흥미로울 것으로 보인다. 약물알레르기는 호산구증가증을 일으키는 흔한 원인으로 잘 알려져 있다.²⁹ 이 연구에서는 혈액 호산구 증가를 흔히 동반하는 DRESS 증후군²⁰ 이외에도 약물열, 약물발진, 탈락피부염에서도 혈액 호산구 증가가 관찰되었다. 우연히 발견된 호산구증가증 환자에서 약물 복용력에 대한 자세한 문진이 필요할 것으로 보인다. 항생제가 흔한 약물로 알려져 있으나, 한약이나 건강보조식품도 원인이 될 수 있는 것으로 보고되어 있어 문진에 포함시키면 좋을 것으로 생각한다.³² 약물알레르기 4가지 질환 중에서 DRESS 증후군과 탈락피부염이 약물열

이나 약물발진에 비해 혈액 호산구 수가 높은 편이었다.

호산구증가증의 흔한 원인은 아니지만, 이 연구에서는 과호산구증후군, EGPA, 만성호산구폐렴, ABPA, 호산구 연관 위장관질환 등의 환자들이 전체 환자의 1.7%~4%를 차지하였다. 이러한 질환들이 적은 이유는 질환 자체의 유병률이 낮기 때문이다. 유병률은 과호산구증후군이 연간 10만 명당 0.3~6.3명, 호산구 연관 위장관질환 중 호산구식도염이 0.4%, ABPA가 천식 환자의 2%로 알려져 있으며, EGPA의 연간 발생률은 100만 명당 1~3명으로 알려져 있다.³³ 이러한 질환들은 흔하지는 않지만 진단 자체가 쉽지 않고, 중증도가 높은 경우가 많기 때문에 조기에 진단하여 치료하는 것이 중요하다. 호산구증가증의 흔한 3가지 원인 질환에 해당되지 않는 경우 흔하지 않은 질환들에 대한 감별이 필요할 것으로 생각한다.

호산구증가증으로 내원한 환자 중에서 전신 장기를 침범하는 경우에 감별이 어려운 경우가 종종 있다. 개회충증²⁸은 간이나 폐를 흔히 침범할 수 있고, EGPA³⁴나 과호산구증후군²⁷도 전신을 침범할 수 있다. 특히, 생식 섭취의 병력이 애매하거나, 개회충에 대한 특이 IgG 검사가 위양성을 나타내는 경우가 있어 감별이 어려울 때가 있다.³⁵ 이런 경우 감별 진단에 도움이 되는 혈액검사 지표가 있다면, 임상적으로 유용할 수 있다. 혈청 총 면역글로불린 E는 알레르기질환, 기생충 감염, EGPA, ABPA 등의 질환에서 증가하며,³⁶ 흡연³⁷에 의해서도 증가할 수 있다. 실제로 이 연구에서 혈청 총 면역글로불린 E는 기생충 감염과 EGPA에서 높고, 과호산구증후군에서 낮았다. 호산구증가증 환자에서 혈청 총 면역글로불린 E를 측정하면 기생충 감염 또는 EGPA로부터 과호산구증후군을 감별하는 데 도움이 될 수 있을 것이다. 비타민 B₁₂는 간질환, 신장질환, 자가면역질환, 악성종양 등에서 증가하며, 특히 골수증식성질환에서 백혈구의 증식과 관련되어 증가할 수 있다.³⁸ 또한, 과호산구증후군의 한 가지 종류인 골수증식성 아형(myeloproliferative variant)에서도 증가할 수 있다.¹ 이 연구에서 비타민 B₁₂가 과호산구증후군에서 기생충 감염에 비해 높은 수치를 보여, 비타민 B₁₂ 수치를 측정하면 이들의 감별에 도움이 될 것으로 보인다. 과호산구증후군 환자에서 비타민 B₁₂가 높은 이유로 일부 골수증식성 아형이 포함되어 있을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 트립신분해효소는 비만세포에서 생성되는 화학 매개물로, 과호산구증후군의 골수증식성 아형에서 증가할 수 있다.¹ 혈액 트립신분해효소도 과호산구증후군에서 높은 수치를 보여, 이 연구에 포함된 과호산구증후군 환자들 중에 골수증식성 아형이 일부 포함되어 있을 가능성이 있다. 혈청 트립신분해효소도 비타민 B₁₂와 함께 호산구증가증의 원인 질환을 감별하는 데 유용할 수 있을지도 모른다. 따라서, 과호산구증후군과 기생충 감염의 감별에는 혈청 총 면역글로불린 E와 비타민 B₁₂ 수치가 도움이 될 수 있으며, 과호산구증후군과 EGPA의 감별에는 혈청 총 면역글로불린 E와 비타민 B₁₂가 호산구증가증의 원인 질환들을

감별하는 데 유용한 지표가 될 수 있는지에 대한 더 많은 연구가 필요하며, 최적의 절단값에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다. 흥미로운 점은 Table 1에서 비타민 B₁₂ 수치가 과호산구증후군에서 높았지만, 기생충 감염을 제외한 다른 질환들, 예를 들어, 알레르기질환, 약물알레르기, EGPA 등에서도 높았다. 비타민 B₁₂의 증가에 골수증식성 아형에 의한 증가 이외의 다른 기전이 작용하는지 더 연구가 필요할 것으로 생각한다.

한편, 혈액 호산구증가증의 중증도에 따른 원인 질환의 감별을 고려해 볼 수 있다. 혈액 호산구 검사는 매우 간단하여 임상적으로 원인 질환의 감별에 매우 유용할 수 있다. 이 연구를 보면, 경증 호산구증가증은 알레르기질환, 기생충 감염, 약물알레르기가 흔한 원인이었고, 중등증 호산구증가증은 약물알레르기, 기생충 감염, 알레르기질환 등이 대부분이었고, 중증 호산구증가증은 EGPA, 과호산구증후군, 기생충 감염, 약물알레르기 등이 대부분을 차지하였다. 내원 시 혈액 호산구 수가 경증 및 중등증에 해당하면 우선 알레르기질환, 기생충 감염, 약물알레르기 등을 고려하고, 중증인 경우에는 EGPA, 과호산구증후군을 먼저 고려하는 것도 감별에 도움이 될 수 있을 것이다. 이러한 방법으로 호산구 수에 따라 어떤 호산구 증가 질환이 가능할지 분류한 다른 문헌도 있다.³⁹ 이러한 호산구 수를 이용한 감별 방법이 임상에서 얼마나 유용한지에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것이다. 추가하여, 호산구양이 온단백이 과호산구증후군과 EGPA에서 가장 높았는데, 이는 호산구가 활성화될 때 분비되는 단백질로 과호산구증후군과 EGPA에서 호산구 수가 가장 높은 사실과 일치한다. 호산구양이온단백은 호산구 수와도 좋은 상관관계를 보였다.

이 연구는 호산구증가증의 원인 질환을 규명하여 가능한 원인 질환의 빈도를 정확하게 분석해 보고자 하였다. 전체 대상 환자 모두 원인 질환이 확인되어, 흔한 질환들, 알레르기질환, 기생충감염, 약물알레르기뿐만 아니라, 흔하지 않는 질환들, 과호산구증후군, EGPA, 만성호산구폐렴, ABPA, 호산구 연관 위장관질환 등을 이 연구에 포함시킬 수 있었다. 기존의 다른 국내 연구들¹⁷⁻¹⁹도 호산구증가증 환자의 원인 질환을 분석하였지만, 이 질환이 호산구 증가의 정확한 원인인지 아니면 단순히 동반되어 있는 질환인지 애매한 점이 있다. 또한 한 연구에서는 호산구 증가의 원인을 추정할 수 있었던 경우가 60%였던 것으로 보고되었다.¹⁹ 그러나 기존의 다른 국내 연구들¹⁷⁻¹⁹과 달리 단일 대학병원 알레르기내과에 내원한 환자만을 대상으로 하였다는 점은 이 연구의 한계점이 될 수 있다. 최근 국내에서 발표된 성인의 호산구증가증의 원인에 대한 연구에서는 악성종양이 가장 흔한 원인으로 보고되었다.¹⁹ 만약 혈액종양내과에 내원한 환자를 대상으로 연구가 시행된다면, 다른 결과를 보일 수도 있을 것이다.

결론적으로 혈액 호산구증가증으로 방문한 환자에서 흔한 원인 질환으로 알레르기질환, 기생충 감염, 약물알레르기를 먼저 고려

해야 하고, 위 3가지 질환이 배제되면 덜 흔한 질환으로 과호산구증후군, EGPA, 만성호산구폐렴, ABPA, 호산구 연관 위장관질환 등을 감별 진단으로 고려해 볼 수 있다. 병력이 애매하고, 전신 장기 침범 증상이 나타난 경우에는 기생충 감염, 과호산구증후군, EGPA 등을 고려할 수 있는데, 혈청 총 면역글로불린 E와 비타민 B₁₂ 측정이 이들의 감별에 일부 도움이 될 수 있을 것이다. 한편, 내원할 때 측정한 호산구 수가 경증 및 중증증 범위일 때는 알레르기질환, 기생충감염, 약물알레르기를 고려하고, 중증 범위에 있을 때는 EGPA와 과호산구증후군을 고려하면 좋을 것이다.

이 연구는 단일 기관의 특정 과에 내원한 환자를 대상으로 조사하였으며, 대상자의 수가 적은 제한점이 있다. 향후 일반인구를 대상으로 하는 대규모 연구를 통한 호산구증가증의 원인 질환의 빈도 분석이 필요하겠다.

REFERENCES

- Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:39-44.
- Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev* 2011;242:161-77.
- Kobayashi H. Effect of c-kit ligand (stem cell factor) in combination with interleukin-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-3, on eosinophil lineage. *Int J Hematol* 1993;58:21-6.
- Gleich GJ, Loeffering DA. Immunobiology of eosinophils. *Annu Rev Immunol* 1984;2:429-59.
- Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem* 2014;289:17406-15.
- Lacy P, Moqbel R. Eosinophil cytokines. *Chem Immunol* 2000;76:134-55.
- Bullock ED, Johnson EM Jr. Nerve growth factor induces the expression of certain cytokine genes and bcl-2 in mast cells. Potential role in survival promotion. *J Biol Chem* 1996;271:27500-8.
- Brigden M, Graydon C. Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American outpatients. Incidence and clinical significance. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:963-7.
- Magnaval JF, Laurent G, Gaudré N, Fillaux J, Berry A. A diagnostic protocol designed for determining allergic causes in patients with blood eosinophilia. *Mil Med Res* 2017;4:15.
- Lowe D, Jorizzo J, Hutt MS. Tumour-associated eosinophilia: a review. *J Clin Pathol* 1981;34:1343-8.
- Jin JJ, Butterfield JH, Weiler CR. Hematologic malignancies identified in patients with hypereosinophilia and hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:920-5.
- Williams KW, Milner JD, Freeman AF. Eosinophilia associated with disorders of immune deficiency or immune dysregulation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:523-44.
- Skiest DJ, Keiser P. Clinical significance of eosinophilia in HIV-infected individuals. *Am J Med* 1997;102:449-53.
- Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia. *Prim Care* 2016;43:607-17.
- Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006;133:468-92.
- Webb TA, Li CY, Yam LT. Systemic mast cell disease: a clinical and hematopathologic study of 26 cases. *Cancer* 1982;49:927-38.
- Chung J, Nam D, Lee S, Lee E, Hahn J, Ko Y. A clinical study on eosinophilia: with a report of 5 cases of hypereosinophilic syndrome. *Korean J Hematol* 1988;23:127-37.
- Shin K, Choi Y, Chae S, Hyung S. A clinical study of cause of Eosinophilia. *Chungbuk Med J* 1996;6:105-14.
- Kim DW, Shin MG, Yun HK, Kim SH, Shin JH, Suh SP, et al. Incidence and causes of hypereosinophilia in the patients of a university hospital. *Korean J Lab Med* 2009;29:185-93.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
- Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43:850-73.
- Cottin V. Eosinophilic lung diseases. *Clin Chest Med* 2016;37:535-56.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
- Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:317-27.
- Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:45-9.
- Bain BJ. Hypereosinophilia. *Curr Opin Hematol* 2000;7:21-5.
- Sheikh J, Weller PF. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:333-55.
- Yoon SY, Baek S, Park SY, Shin B, Kwon HS, Cho YS, et al. Clinical course and treatment outcomes of toxocariasis-related eosinophilic disorder. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12361.
- Curtis C, Ogbogu PU. Evaluation and differential diagnosis of persistent marked eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:387-402.
- Kim KM, Bae MH, Kim YM, Cho MJ, Kwak MJ, Kim SH, et al. Cause and incidence of eosinophilia in children: a single center study in one year. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:358-61.
- Lee SP. Highlights and diagnostic dilemma of toxocariasis. *Korean J Med* 2013;84:200-2.
- Chen YY, Khoury P, Ware JM, Holland-Thomas NC, Stoddard JL, Gurprasad S, et al. Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1195-202.
- Adkinson NF, Middleton E. Middleton's allergy: principles and practice. 8th ed. Philadelphia (PA): Elsevier/Saunders, 2014.
- Wu EY, Hernandez ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: clinical pathology conference and review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1496-504.
- Rudzińska M, Kowalewska B, Sikorska K. Clinical usefulness of Western blotting and ELISA avidity for the diagnosis of human toxocariasis. *Parasite Immunol* 2017;39.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
- Bonnin AJ, Montealegre F, Gewurz A. Association of cigarette smoking with elevated serum IgE levels in Hispanic Puerto Rican men. *Ann Allergy* 1991;67:609-11.
- Arendt JF, Nexø E. Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:489-96.
- Bochner BS. The eosinophil: For better or worse, in sickness and in health. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:150-5.