특발성 과호산구 증후군에서 스테로이드 투약 중 진행한 폐침윤 1례

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실[1], 방사선과학교실[2], 신경내과학교실[3]
박지영, 최주영, 정지민, 심윤수, 변건우, 나윤주, 강민정, 강인숙, 이시내[1], 김유경[2], 정지향[3], 이진화, 천은미, 장중현

Progressive Lung Involvement during Steroid Therapy in Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome

Ji Young Park, M.D., Ju Young Choi, M.D., Jung Ji Min, M.D., Yun Su Sim, M.D., Gun Woo Pyun, M.D., Youn Ju Na, M.D., Min Jung Kang, M.D., In Sook Kang, M.D., Si Nae Lee, M.D.[1], Yookyung Kim, M.D.[2], Jee-Hyong Jeong, M.D.[3], Jin Hwa Lee, M.D., Eun Mee Cheon, M.D, Jung Hyun Chang, M.D.,
Department of Internal Medicine, Pathology[1], Diagnostic Radiology of Medicine[2], and Neurology[3] College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Hypereosinophilic syndrome (HES) is characterized by a sustained eosinophilia of 1,500/mm^3 or more in the absence of any known causes or the signs and symptoms of organ involvement. We report a 64-year-old man with HES initially presenting with involvement of the liver and bone marrow. Despite controlling the eosinophilia by corticosteroid, he developed a cerebral infarction and later progressive interstitial pneumonia. Brain angiography revealed a severe stenosis of the proximal right internal carotid artery (ICA) and a complete obstruction of the intracranial ICA. An open lung biopsy revealed fibrosis and lymphoplasma cell infiltration without eosinophils, which were consistent with nonspecific interstitial pneumonia. *(Tuberc Respir Dis 2005; 59: 97-103)*

Key words : Idiopathic hypereosinphilic syndrome

서 론

특발성과호산구증후군(Idiopathic hypereosinophilic syndrome)은 말초혈액의 호산구 증가와 심장, 신경계, 위장관 등 여러 장기에 침범하여 다양한 임상 증상을 일으키는 원인불명의 질환으로, 1968년 Hardy와 Anderson[1]이 처음 명명하였으며, 1975년 Chusid 등[2]이 진단기준을 확립하여 현재까지 사용하고 있다. 저자들은 간과 골수를 침범한 특발성과호산구증후군이 스테로이드 투약후 임상 증상이 호전되었으나, 새로이 발생한 뇌경색과 폐침윤이 진행한 예를 경험하였기에 보고한다.

증 례

환 자 : 김○○, 64세 남자

Address for correspondence : **Jung Hyun Chang, M.D.**
Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine 911-1 Mokdong, YangCheon-Ku, Seoul, Korea 158-710
Phone : 02-2650-5686 Fax : 02-2655-2076
E-mail : hs1017@ewha.ac.kr
Received : Apr. 4. 2005
Accepted : Jul. 4. 2005

주 소 : 5개월간 기침, 가래, 노작성 호흡곤란, 오한, 피로

현병력 : 상기 64세 남환은 전라도 농촌지역에서 특별한 병력 없이 건강하게 지내던 분으로 내원 5개월 전인 이른 봄부터 기침, 가래가 있었고 내원 2주 전부터 증상이 심해져서 본원 호흡기 내과 외래를 방문하여 시행한 혈액 검사 결과 호산구가 증가되어 있어 입원하였다.

과거력 : 20여년전 단순 흉부 X-선에서 비활동성 폐결핵을 진단 받았으며 수술력, 약물 복용력, 및 최근 여행경력은 없었다.

사회력 : 흡연은 40갑년으로 20년전부터 금연하였으며, 음주는 주 4회정도 소주 1병씩 하였다.

가족력 : 특이 사항 없었다.

이학적 검사 : 내원 당시 혈압 120/70mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃였다. 의식은 명료하였고, 급성 병색을 보였다. 경부 림프절은 촉진되지 않았고, 흉부 청진 결과 좌하엽에서 천명음이 들리고 호흡음은 거칠었고, 정상 심음이었다. 복부 진찰시 만져지는 종괴나 장기비대는 없었으며, 사지 진찰에서 이상이 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액검사 결과 혈색소 14.8g/dL, 헤마토크릿 46.6%, 백혈구 24,300/mm^3(백혈구 14%,

림프구 12%, 호산구 69%), 혈소판 318,000/mm^3이었으며, 말초혈액 총 호산구수는 16,791/mm^3이었다. 혈청 생화학검사 결과 혈당 79mg/dL, AST 32IU/L, ALT 32IU/L, alkaline phosphatase 305mg/dL, γ-GT 51mg/dL, BUN 10mg/dL, Cr 1.0mg/dL이었고, 동맥혈 가스검사 결과 저산소증은 없었다. 혈침속도 41mm/hr, C-reactive protein(CRP) 2.0mg/dL으로 상승되어 있었고, 소변검사는 정상이었다. 혈청 IgE가 411.9IU/mL으로 상승되어 있었고, 보체 검사는 정상이었다. B형 간염 표면 항원 및 항체 검사, 매독혈청 검사, 항핵항체, anti-DNA antibody, anti-neutrophil cytoplasmic antibody 및 류마토이드 인자는 음성이었으며, 종양표지인자도 정상범위이었다. 기생충 검사로 간 및 폐흡충에 대한 피부 반응 검사, 대변 검사, 혈청 ELISA 검사를 시행하였고 모두 음성이었다. 폐기능 검사 결과 FVC 3.67L(정상 예측치의 94%), FEV_1 1.91L(정상 예측치의 69%)으로 경도의 폐쇄성 환기 장애가 있었다. 제 3병일에 시행한 심초음파 검사에서 심박출량이 54%였고 이완기 이상(relaxation abnormality)이 있었다. 위 내시경 검사결과 위축성 위염이 있었고, 대장내시경 검사에서 1개의 용종 외 특이소견은 없었다. 안저 검사결과 정상이었다.

방사선 소견 : 단순 흉부 X-선 및 흉부 전산화단층 촬영에서 비활동성 결핵과 견인성 기관지 확장증이 있었으며, 소수의 양성 반응성 림프절종대 (reactive lymphadenopathy)가 종격동 주위에 있었으나, 폐실질에 활동성 병변은 없었다(Fig. 1). 복부 전산화 단층 촬영에서는 간 전반부에 경계가 불명확한 결절 침윤이 있었다(Fig. 2).

골수 검사 : 제 8병일에 시행한 골수 도말검사에서 호산구가 68%로 증가되어 있었으며, 골수 생검에서는 정상 세포성 골수 소견이 관찰되었다.(Fig. 3). 제 11병일에 시행한 간 생검 조직에서 호산구성 농양과 함께 간실질, 문맥강 및 문맥관으로 호산구의 침윤을 관찰하였다(Fig. 4).

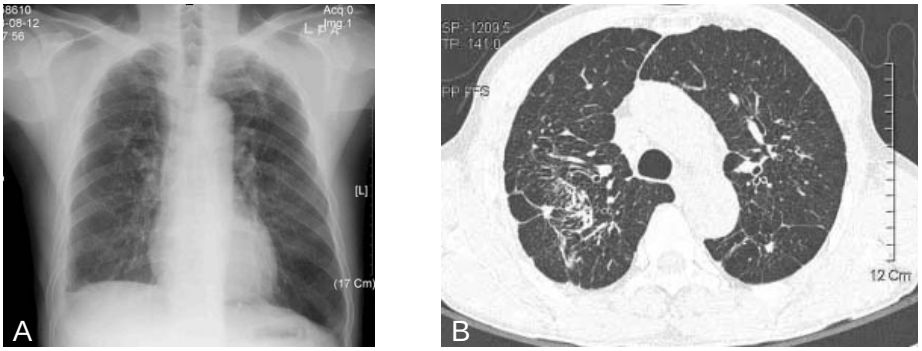


Figure 1. Chest radiography(**A**) and High resolution CT (HRCT) scan(**B**) showed fibrotic linear opacity and traction bronchiectasis in both lungs.

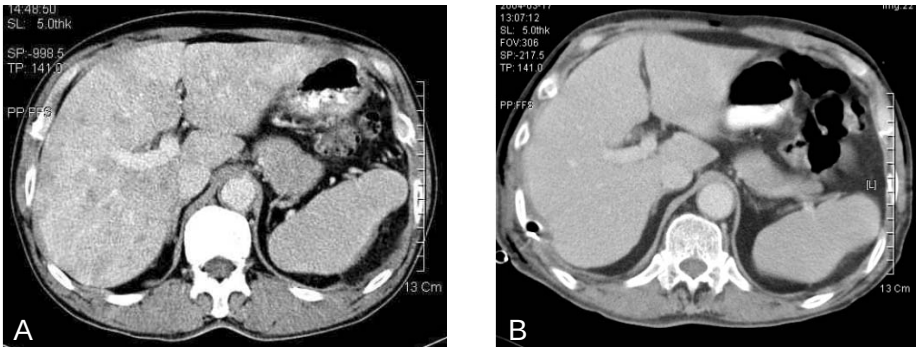


Figure 2. Abdominal CT scan(**A**) showed multiple ill defined low density lesions in the entire liver. These lesions disappeared Seven months later(**B**).

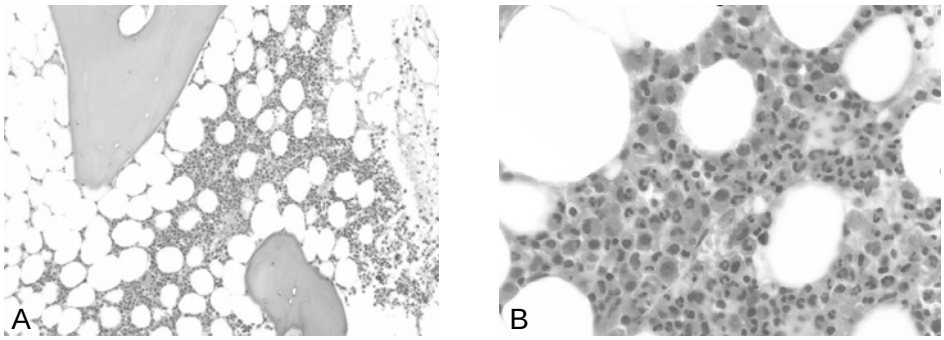


Figure 3. Bone marrow biopsy specimen showed an overall 30% cellularity and a near normal Myeloid/Erythroid ratio with a full maturation of both series and adequate number of megakaryocytes.(H&E stain, A×40, B×400)

진단 및 경과 : 제 11병일까지 시행한 검사에서 호산구 증가증이 있으면서 골수와 간 외에 주요장기 침범은 없었다. 제 17병일부터 호산구 증가증에 대해 스테로이드 치료(Methylprednisolone 1일 125mg)를 시작하여 말초 혈액 호산구가 제 21병일에 192개로 감소되었고 이후 프레드니솔론 1일 30mg으로 감량하였다. 전신 상태가 호전되어 가던 중 제 23병일에 갑자기 왼쪽 상하지 마비와 구음장애 및 연하곤란으로 뇌 전산화 단층 촬영을 시행한 결과 급성 뇌경색을 진단하여 헤파린을 투약하였고, 제 24병일에 뇌 자기공명영상(MRI)에서 오른쪽 기저핵의 뇌경색을 관찰하였으며(Fig. 5), 제 28병일에 시행한 경동맥 Doppler 검사에서 오른쪽 내경동맥(internal carotid artery)에서 불안정한 혈전을 관찰하였다. 제 36병일에 시행한 뇌혈관 조영술 결과 오른쪽 내경동맥 근위부에 심한 협착과 내경동맥의 두개내 부분의 완전 폐쇄가 관찰되었다. 시술 도중 오른쪽 상하지 마비가 심해지면서 동공 부동이 있어 뇌 MRI를 시행한 결과 이전의 시상하부 경색(thalamic infarct)이 악화되었고, 왼쪽 두정부와 전두엽 피질에 새로운 뇌경색이 나타났다. 이후 뇌경색에 대한 신

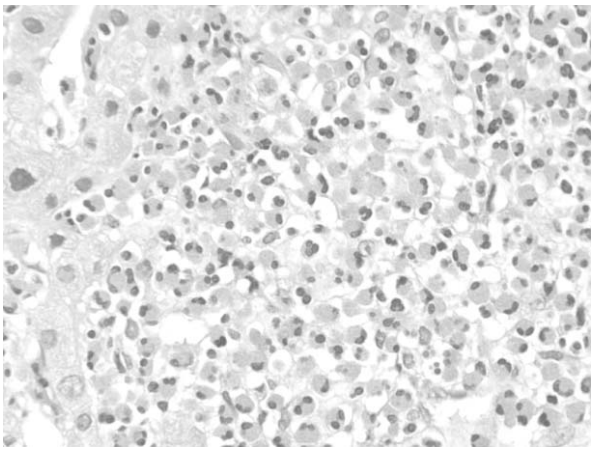


Figure 4. Liver biopsy showed severe eosinophilic infiltration with abscess formation(H&E stain, ×100).

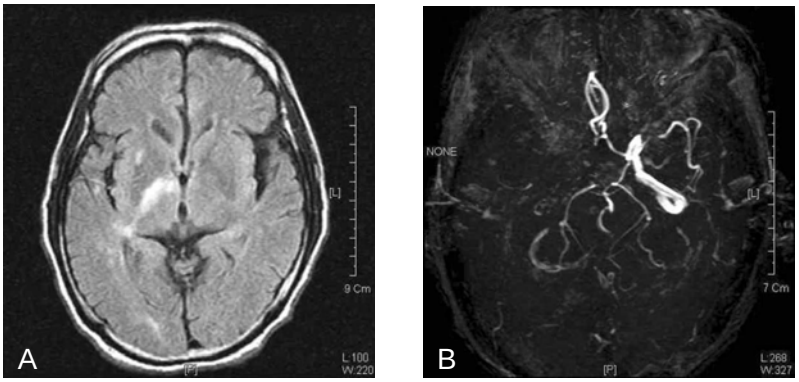


Figure 5. Brain MRI showed a recent infarction at the right basal ganglia and posterior limb of the internal capsule(**A**). Right ICA & MCA and both distal vertebral arteries were not visualized. There was severe stenosis of the left M1 mid portion with a lower number of left MCA branches(**B**).

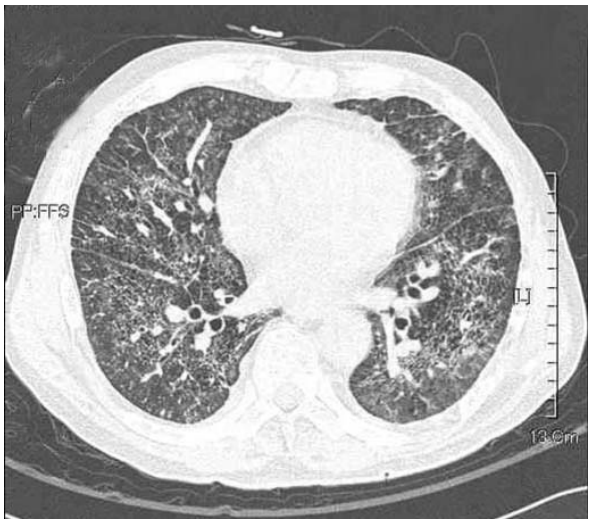


Figure 6. HRCT scan showed diffuse fibrosis and ground-glass attenuation in both lungs on the 2nd admission day.

경과 치료 및 재활치료를 유지하다가 제 101병일에 프레드니솔론 1일 20mg, 와파린 1일 4mg으로 퇴원하였다. 퇴원 후 14일 동안 한방병원에서 요양하였으며, 이 기간 동안 청상보하탕, 자응강화탕, 육미지화탕을 약 5일간씩 차례로 복용하였다. 그러나 14일 만에 호흡곤란과 기침이 악화되어 다시 입원하였다. 고열과 화농성 객담이 있었으며, 말초혈액검사 결과 백혈구 9,200/mm^3(호중구 74.4%, 호산구 0.3%), 혈색소 10.8g/dL, 헤마토크릿 31.2%, 혈소판 346,000/mm^3이고, 혈침속도 18mm/hr, CRP 14.9mg/dL이었다. 내원 당시 시행한 단순 흉부 X-선 촬영 결과 비정형 폐렴을 의심하여 항생제 치료를 시작하면서 고해상 단층촬영을 시행하였다(Fig. 6). 기침 및 호흡곤란이 계속되면서 증상 호전이 없어 기관지폐포세척술을

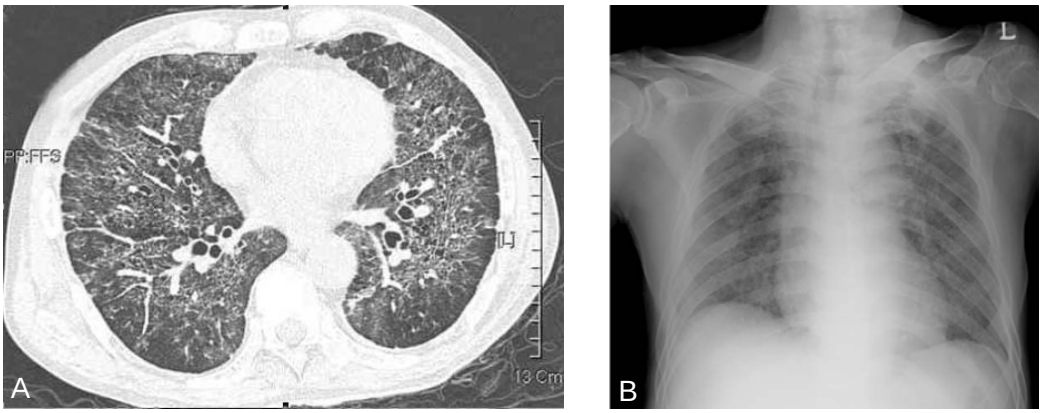


Figure 7. HRCT scan showed that the extent of the diffuse ground glass attenuation in both lungs increased, suggesting interstitial pneumonia on the 48th hospital day during 2nd admission(**A**). Chest radiography showed diffuse fibrosis and reticular opacity on both lung fields on the previous open lung biopsy day(**B**).

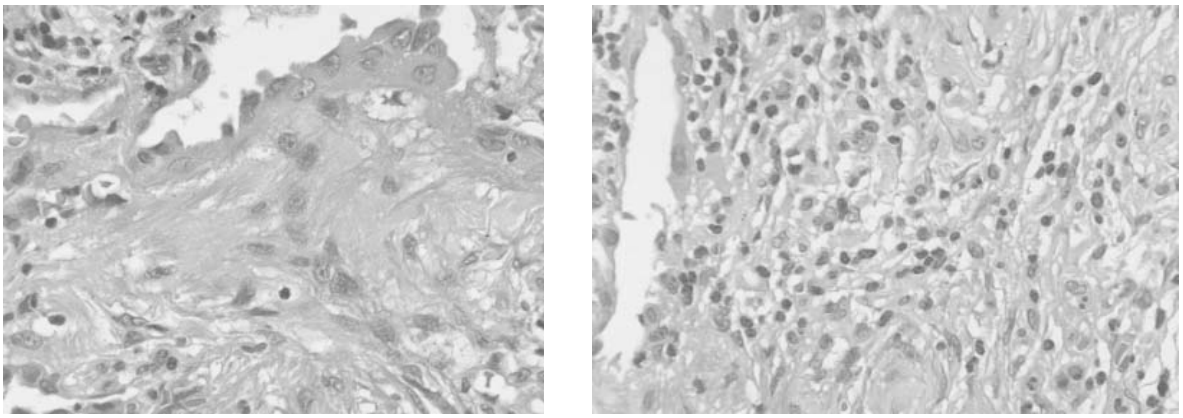


Figure 8. Open lung biopsy showed fibrosis and lymphoplasma cellular infiltrates without eosinophilic accumulation(H&E stain, ×400).

시행하려 하였으나 천식 발작으로 실패하였다. 이후 항생제 및 스테로이드 투약으로 천명과 임상증상이 호전되었으나, 방사선 소견이 악화되었다(Fig. 7). 당시 시행한 폐기능 검사상 결과 FVC 1.41L(정상 예측치의 36%), FEV_1 1.28L(정상 예측치의 47%)으로 심한 제한성 환기 장애가 있었고, 환자의 호흡곤란이 심해 DLco는 2%로 감소되었으나 이는 환자의 협조가 잘 되지 않아 낮게 측정되었다. 제 65병일에 개흉폐생검을 실시하였고 폐생검 조직검사상에서 폐포벽이 비후되어 있었고 경도의 만성 염증과 섬유화가 국소적으로 있었고, 폐실질내 호산구 침윤과 호흡상피에서 호산구 침윤, 점막비후 등의 소견은 관찰되지 않아 비특이적인 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia)에 합당하였다(Fig. 8). 현재 프레드니솔론 1일 10mg로 유지 중이며, 뇌경색으로 인한 재활치료 중에 있다.

고 찰

호산구 증가의 원인은 여러가지가 알려져 있으며, 제일 흔한 것은 기생충 감염, 아토피성질환으로, 그외 세균성 질환이나 진균 감염증, 악성 종양, 자가면역질환에서도 볼 수 있다. 여러 검사를 시행하여도 원인을 알 수 없는 경우를 특발성과호산구증후군이라 하는데, 1968년 Hardy 등[1]에 의해 보고한 후, 1975년 Chusid 등[2]이 그 진단기준을 제시하였다. 현재 진단 기준은 6개월 이상 호산구 수치가 1500/mm^3 이상 지속되고, 호산구증다증을 초래할 만한 분명한 원인이 밝혀지지 않으며, 장기 침범으로 인한 증상과 징후가 있어야 한다고 정의하였다. 본 증례는 호산구로 인한 장기 손상으로 진단 초기에 스테로이드를 투여하였으나, 말초혈액호산구증과 더불어 골수 및 간 침범을 관찰하여 6개월 이전에 특발성 과호산구 증후군으로 추정 진단하였으나, 이후 6개월이상 지속되는 호산구증다증을 보여 특발성 과호산구 증후군으로 확진하였다.

특발성 호산구 증다증은 여러 장기를 침범하여 다양한 장기 손상을 일으킬 수 있으며, 심장 및 신경계 침범 여부가 예후에 가장 중요한 역할을 한다. 과호산구증후군 105예를 검토한 서양의 보고에 따르면, 모든

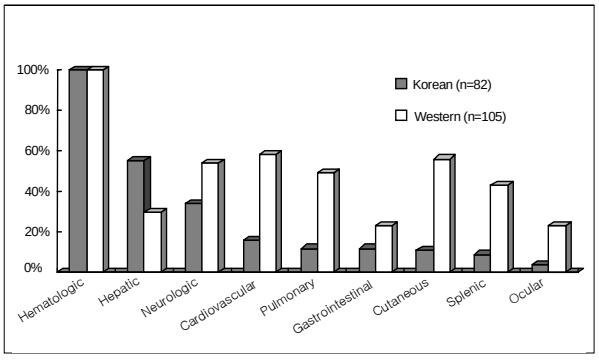


Figure 9. Frequency of organ involvement in hypereosinophilic syndrome from the Western and Korean literature.

주요 장기를 비교적 비슷한 빈도로 침범한 반면, 우리나라의 증례 82예를 분석한 결과 서양에 비해 간 침범의 예가 두드러지게 많았다(Fig. 9).

심장 질환의 경우 호산구 과산화효소의 분비와 호산구의 침착으로 협착성 심막염, 섬유증식성 심내막염, 심근내막 섬유증, 심근염과 심장내 혈전이 생길 수 있다. 본 환자에서 나타난 이완기 이상이 심장의 초기 변화일 수 있으나, 8개월의 추적 기간 동안 더 이상의 변화는 없었다.

신경계 합병증으로는 3가지 형태가 있다[3]. 첫째는 혈전에 의한 뇌손상으로 항응고제가 투여되어도 색전증은 재발될 수 있다. 둘째는 과호산구 증후군과 연관된 뇌병증(encephalopathy)으로 침범한 부위에 따라 다양한 증상을 유발할 수 있으며, 셋째는 다발성 말초신경병으로 신경계 침범의 50% 이상을 차지하는 형태인데 대칭성 혹은 비대칭성으로 감각 신경만 혹은 감각 및 운동 신경을 모두 침범하는 양상을 보인다. 신경 생검조직에서 일반적으로 호산구 침착이나 혈관염의 증거가 없는 다양한 정도의 신경축삭병변을 보이지만 말초신경 병변의 발병기전은 잘 알려져 있지 않다. 본 증례의 뇌경색은 심장내 혈전의 증거가 없었고 이미 스테로이드 투여 중에 혈중 호산구 수치가 높지 않은 상태에서 발생하였다. 뇌혈관조영술에서 내경동맥의 심한 협착이 있어 동맥경화성 뇌경색의 가능성을 배제할 수 없으나, 오래 지속된 과호산구혈증으로 인한 뇌경색으로 생각할 수 있다. 한편, 본 증례에서 나이가 64세라는 점을 제외하고는 뇌경색의 흔한 위험 인자인 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 가

족력 등이 없어 뇌경색을 우연의 일치에 의한 발병으로 보아야 하는지는 명확하지 않다. 한편, 서양에서 말초 신경병이 특발성과호산구증후군에서 가장 흔히 동반되는 신경계 합병증인 반면, 우리나라의 증례 보고에서는 뇌경색이 가장 흔한 신경계 합병증으로 알려져 있다[4]. 상대적으로 우리나라의 말초신경병의 발생률이 낮은 것이, 실제 빈도를 반영하는 것인지 또는 말초신경병의 증상이나 징후에 대한 환자나 의사의 주지나 신경학적 검증이 미흡하기 때문인지는 좀더 조사가 필요할 것이다.

폐질환은 40% 정도에서 보고되고 있으며, 우심실에서 생긴 폐색전으로 인한 울혈성 심부전의 이차적 변화 또는 호산구의 폐침윤이 관여한다고 알려져 있다. 간질성폐렴, 흉막삼출, 폐섬유화, 색전증, 급성호흡곤란증후군, 결절이나 부분적인 간유리모양(focal ground glass attenuation) 등의 형태로 나타난다. 조직 검사에서는 호산구의 간질 침윤을 관찰할 수 있으며, 이러한 침윤은 스테로이드 투약에 반응을 보일 수 있으나 반응이 없을 수 있으며, 시간이 지나면서 폐섬유화가 진행될 수 있다[5]. 기관지폐포세척술에서 많은 호산구를 관찰할 수 있으나, 다른 호산구성 폐렴과의 감별에 도움이 되지 못한다. 국내에서, 폐조직 검사를 시행하여 호산구의 폐침윤을 확인하고 치료 후 임상증상이 호전된 예들이 보고되어 있으나[6-8], 본 증례에서는 진단 181일째에 시행한 폐조직 검사에서 호산구의 침윤이 없는 폐섬유화가 관찰되었다. 환자가 한방병원에서 복용한 한약제는 폐섬유화를 일으킨다는 보고는 없었고[9], 두 번째 입원 후 스테로이드 투여에도 환자의 호흡곤란은 지속되고, 이학적 검사상 수포음이 청진되었다. 이 시기에 시행한 흉부 X-선 사진 및 고해상 단층 흉부 촬영상에서도 미만성 침윤이 관찰되었고, 폐기능 검사상에서 심한 제한성 환기 장애와 확산능 감소 소견이 보였다. 스테로이드 치료로 호산구는 감소하면서 폐섬유화가 진행된 것처럼 보이나, 스테로이드 투약 전에 폐조직 검사를 시행하지 않았기 때문에 초기부터 미만성간질성폐질환이 병발하였을 가능성을 완전히 배제하기는 어렵고 또한 약물을 복용한 후 3개월 이후 폐조직 검사를 시행하였기에 약물에 의한 비특이적인 간질성 폐렴일 가능성은 적으나 오래된 감염에 의한 섬유화와 감별하기는 어렵다.

간장을 침범한 경우에는 간종대와 간기능 검사 이상이 나타나며, 문맥 주위에 호산구 침윤이 관찰된다. 역동적 단층촬영 검사의 간문맥기 영상이 과호산구증후군의 간침윤을 발견하는 데 효과적인 것으로 보고되어 있다[10].

치료로는 증상이 경미한 경우 특별한 치료없이 3-6개월마다 추적 관찰할 수 있으나, 일반적으로는 스테로이드 투여를 초기에 시도하여 임상적으로 호전이 보일 경우 감량한다. 스테로이드에 잘 반응하지 않을 경우 hydroxyurea를 투여할 수 있으며[5], 그외 이차 약제로 vincristine, cyclophosphamide, cyclosporin, etoposide 등이 도움이 될 수 있다. 또한 스테로이드나 hydroxyurea에 반응이 없는 경우 interferon-α 투여를 고려할 수 있다. 그 외에도 골수이식이 제한적으로 시도되고 있으며, 최근에는 immunoglobulin 제형과 imatinib mesylate 등이 치료에 적용된 증례도 보고되고 있다.

스테로이드 투약에 반응이 있고 뚜렷한 심장 침범이 없으며 혈액학적 질환이 없어 비교적 예후가 양호할 것으로 기대하였으나, 뇌경색이 발생하고 스테로이드 투약 중에도 호산구 침윤을 동반하지 않는 비특이적간질성폐렴으로 진행하였다. 이는 진단 초기의 폐상엽에 나타난 경도의 섬유화 변화도 과거 폐결핵 치료 후 남은 잔존 상흔이 아닌 과호산구 증후군에 의한 초기 폐침윤일 가능성이 있으며, 이런 경우 조기 폐생검을 고려해야 하고, 폐렴 등의 합병으로 인해 치유과정에서 폐섬유화증 과정을 빨리 진행시킬 가능성이 있으므로 항생제 치료 후 호전되면 가능한 빨리 스테로이드 양을 증량하여 폐섬유화증의 악화를 예방하는데 주력하여야 한다.

요 약

저자들은 골수와 간을 침범하여 스테로이드 치료 후 말초 호산구수가 감소하고 증상이 호전되었으나, 뇌경색이 발생하고 폐침윤이 진행하고 있는 특발성과호산구증후군 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Hardy WR, Anderson RE. *The hypereosinophilic syndrome. Ann Intern Med 1968;68:1220-9.*
2. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. *The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine 1975;54:1-27.*
3. Weller PF, Bubley GJ. *The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 1994;83:2759-79.*
4. Yoon SS, Chang DI, Chung KC, Suh JT, Koo HS. *Neurologic manifestations in patients with hypereosinophilia. J Korean Neurol Assoc 1995;13:623-30.*
5. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. *The idiopathic hypereosinophilic syndrome: clinical, pathophysiologic, and therapeutic consideration. Ann Intern Med 1982;97: 78-92.*
6. Kim SS, Kim PS, Lee HB, Ryu JS, Seo JK, Choi SW. *A case of idiopathic hypereosinophilic syndrome with segmental pulmonary involvement. J Asthma Allergy Clin Immunol 1998;18:733-40.*
7. Jee HS, An CH, Lee BH, Yu JH, Choi JS, Shin JW, et al. *A case of hypereosinophilic syndrome with eosinophilic pneumonia, and bronchitis. J Asthma Allergy Clin Immunol 2001;21:662-7.*
8. Park JH, Lim KK, Choi CC, Kim HK, Kim IS. *A case of idiopathic hypereosinophilic syndrome. Korean J Med 1987;32:416-21.*
9. Roh GS, Seo SW, Yeo SK, Lee JM, Choi JW, Kim EK, et al. *Efficacy of a traditional Korean medicine, Chung-Sang-Bo-Ha-Tang, in a murine model of chronic asthma. Int Immunopharmcol 2005;5:427-36.*
10. Lim JH, Lee WJ, Lee DH, Nam KJ. *Hypereosinophilic syndrome: CT findings in patients with hepatic lobar or segmental involvement. Korean JRadiol 2000;1:98-103.*