AARD
pISSN: 2288-0402
eISSN: 2288-0410
Allergy Asthma Respir Dis 2(5):358-361, November 2014 http://dx.doi.org/10.4168/aard.2014.2.5.358
ORIGINAL ARTICLE

소아 호산구 증가증의 원인과 빈도: 1년간 단일 기관 연구

김경민, 배미혜, 김영미, 조민정, 곽민정, 김성헌, 손승국, 박희주, 김혜영
부산대학교 의학전문대학원 소아청소년과학교실

Cause and incidence of eosinophilia in children: a single center study in one year

Kyung-Min Kim, Mi-Hye Bae, Young-Mi Kim, Min-Jung Cho, Min-Jung Kwak, Seong-Heon Kim, Seung- Kook Son, Hee-Ju Park, Hye-Young Kim

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

Purpose: Eosinophilia may be associated with various primary and reactive conditions. However, studies on the cause and incidence of eosinophilia in Korean children are rare. This study aimed to evaluate the cause and incidence of eosinophilia in patients at a single university hospital.

Methods: We studied 8,285 pediatric patients under the age of 18 years who had eosinophilia at Pusan National University Hospital. Premature and newborn infants were excluded. Eosinophilia was defined as an absolute eosinophil count greater than 450/μL. Eosinophilia was categorized as mild (450–1,500/μL), moderate (1,500–5,000/μL), and severe (> 5,000/μL). The underlying conditions of eosinophilia were retrospectively investigated.

Results: Of 8,285 patients who had a hematology profile, 497 (5.9%) were found to have eosinophilia. Of patients with eosinophilia, 333 patients (67.0%) had identifiable and possible causes. The major causes of eosinophilia were allergic diseases (61.3%), infectious diseases (19.8%), immunologic diseases (9.0%) and hemato-oncologic disease (5.1%). Immunological disease such as Idiopathic hypereosinophilic syndrome, drug induced hypersensitivity syndrome and Graft-versus-host disease was the common condition with moderate to severe eosinophilia in which eosinophil count in peripheral blood was more than 1,500/μL.

Conclusion: The most common cause of eosinophilia was allergic disease. Immunological disease was the common condition with moderate to severe eosinophilia. *(Allergy Asthma Respir Dis 2014;2:358-361)*

Keywords: Eosinophilia, Hypereosinophilia, Causes, Chilid

서 론

호산구증가증(eosinophilia)은 말초혈액의 호산구가 450 cells/μL 이상으로 증가된 경우로 정의되며 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다고 알려져 있다.[1-4] 호산구증가증을 유발하는 원인은 일반적으로 3가지 범주로 나뉜다. 알레르기질환, 각종 약물에 대한 반응, 기생충 감염, 면역학적 이상 및 내분비질환 등에 의하여 이차적으로 발생한 경우, 골수의 클론성 질환과 동반된 경우와 원인을 알 수 없는 특발성인 경우이다.[5-9] 호산구증가증은 임상적으로 원인을 밝히기 어려운 경우도 있으며 예후도 자연 호전되는 경우에서 사망에 이르는 경우까지 다양하게 보고되고 있다.[1,6] 또한 밝혀지지 않은 환자의 기저질환을 찾아내는 데 결정적인 단서가 될 수 있기 때문에 적극적인 평가를 통하여 원인을 밝히고 치료하는 것이 바람직하다.

국내 성인의 호산구증가증 원인의 분포 양상은 1980년대 Chung 등[10]의 연구에서는 세균 감염, 기생충 감염이 가장 많았다고 조사되었고, 1990년 Shin등[11]의 연구에서는 알레르기질환, 감염증, 간담도계 질환, 기생충질환 및 악성 종양 순이었다. 최근 2000년대 연구[1]에서는 종양성 질환이 가장 많은 것으로 조사되어 성인 호산구증가

Correspondence to: Hye-Young Kim
Department of Pediatrics, Pusan National University Hospital, 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: ssun0@hanamil.net
• This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital.
Received: May 31, 2014 Revised: September 15, 2014 Accepted: September 15, 2014

© 2014 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/3.0/).

증 원인의 분포 양상은 대상군과 시대에 따른 차이점들이 보고되고 있다. 그러나 소아의 호산구증가증의 원인 및 빈도에 대한 연구는 매우 부족한 실정으로 저자들은 본 연구를 통하여 소아의 호산구 증가증의 원인 및 빈도에 대한 기초 자료를 확보하고자 한다.

대상 및 방법

호산구증가증은 자동혈액분석기를 이용하여 측정한 말초혈액 호산구 수가 450/μL 이상인 경우로, 중증도 구분은 말초혈액 호산구 수에 따라 450–1,500/μL인 경우를 경도, 1,500–5,000/μL을 중등도, 5,000/μL 이상을 중증 호산구증가증으로 정의하였다.[1,5,12] 2013년 1월부터 12월까지 부산대학교병원에서 일반혈액검사를 시행한 18세 미만 환아 중 말초혈액 호산구 수가 450/μL 이상인 환아를 대상으로 하였으며, 소아에서 생리적인 호산구증가증을 보일 수 있는 미숙아는 제외하였다.[8] 말초혈액검사를 실시하여 두 번 이상 호산구 수가 450/μL 이상으로 증가되어 있을 시 가장 높은 값을 선택하여 분석하였고, 대상 환아들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 호산구증가증의 원인 질환을 분석하고 빈도를 조사하였다.

결 과

1. 호산구증가증의 빈도

호산구증가증을 보인 환자는 전체 말초혈구검사를 시행한 환자 8,285명 중 497명(6.0%)으로 남자 260명(52.3%), 여자 237(47.7%)명이었다. 평균 나이는 36.5 ± 30.8개월(범위, 1개월–18세)이었다. 전체 호산구증가증 환자 중 호산구 수 450/μL 이상 1,500/μL 미만의 경도의 호산구증가증을 보인 환자는 483명(97.2%)이었고, 1,500/μL 이상 5,000/μL 미만의 중등도 호산구증가증이 12명(2.4%), 5,000/μL 이상의 중증 호산구증가증이 2명(0.4%)이었다.

2. 호산구 증가증의 원인 분석

호산구증가증이 있었던 497명 중 원인을 추정할 수 있었던 경우는 333명(67.0%)이었다. 알레르기질환이 204명(61.3%)으로 가장 흔한 원인이었으며, 감염성 질환이 66명(19.8%), 면역학적 질환 30명(9.0%), 혈액종양성 질환 17명(5.1%)이었고 그 외 질환이 16명(4.8%)으로 조사되었다(Table 1).

알레르기질환은 아토피피부염이 52명으로 가장 많았으며 알레르기비염은 40명, 천식 38명이었다. 천식과 알레르기비염이 동반된 경우는 17명, 천식과 아토피피부염이 동반된 경우 12명, 아토피피부염에 알레르기비염이 동반된 경우는 10명이었다. 천식, 알레르기비염, 아토피피부염을 모두 동반한 경우는 7명이었다. 그 외에는 두드러기나 혈관부종이 12명, 접촉성 피부염이 8명, 호산구성 혈관염(eosinophilic vasculitis)과 호산구성 연조직염(eosinophilic cellulitis)이 각 4명이었다. 알레르기질환의 평균 호산구 수는 755 ± 370/μL로 대부분 경증 증가였고, 중등도 이상 증가를 보인 경우는 천식, 비염 및 아토피피부염을 동반한 환아 2명과 아토피피부염 1명이었다(Table 2).

Table 1. Identifiable and possible causes of eosinophilia in children under the age of 18

Cause	No. of patients (n=333)	Eosinophil count (/μL)
Allergy and skin diseases	204 (61.3)*	755 ± 370†
Atopic dermatitis	52	
Allergic rhinitis	40	
Bronchial asthma	38	
Bronchial asthma and allergic rhinitis	17	
Bronchial asthma and atopic dermatitis	12	
Allergic rhinitis and atopic dermatitis	10	
Bronchial asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis	7	
Urticaria and angioedema	12	
Contact dermatitis	8	
Eosinophilic vasculitis	4	
Eosinophilic cellulitis	4	
Infectious disease	66 (19.8)*	670 ± 204†
Viral	31	
Bacterial	15	
Mycobacterium tuberculosis	12	
Parasite	4	
Fungus	4	
Immunologic diseases	30 (9.0)*	1,912 ± 1,402†
Drug eruption	10	
Graft-versus-host disease	7	
Drug rash with eosinophilia and systemic syndrome	5	
Idiopathic hypereosinophilic syndrome	4	
T-cell immunodeficiencies	2	
Hyper IgE syndrome	2	
Hemato-oncologic diseases	17 (5.1)*	980 ± 432†
Acute lymphocytic leukemia	6	
Acute myeloid leukemia	4	
Hodgkin lymphoma	4	
Chronic thrombocytopenia	3	
Miscellaneous	16 (4.8)*	690 ± 229†
Inflammatory bowel disease	4	
Eosinophilic gastroenteritis	3	
Peritoneal dialysis	3	
Hemodialysis	2	
SLE	2	
JRA	2	

SLE, systmic lupus erythematousus; JRA, juvenile idiopathic arthritis.
*No. of patients (%).†Mean ± standard deviation.

감염성 질환은 바이러스 감염이 31명이었고 세균 15명, 마이코박테리아(*Mycobacterium* tuberculosis) 감염 12명, 기생충 4명, 진균 4명이었다. 바이러스 감염에는 respiratory syncytical virus 13명, Epstein-Barr virus 5명, influenza A virus가 4명, hepatitis B virus 3명, hepatitis C virus 2명, cytomegalovirus 2명, herpes simplex virus 1명, varicella-zoster virus 1명이었고, 세균성 감염은 성홍열(scarlet fever) 7명, *Chlamydia* 4명, *Staphylococcus aureus* 2명, *Yer-*

Table 2. Comparison of mean eosinophil count in different clinical entitles with moderate to severe eosinophilia

Diseases entity	No.	Eosinophil count (/μL)
Idiopathic hypereosinophilic syndrome	4	3,712 ± 2,078*
Drug induced hypersensitivity syndrome	4	3,099 ± 1,170*
Graft-versus-host disease	2	2,212 ± 662*
Bronchial asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis	2	1,532 ± 23*
Atopic dermatitis	1	1,530
Drug eruption	1	1,598

*Mean ± standard deviation.

sinia enterocolotica 1명, *Escherichia coli* 1명이었다. 감염성 질환의 평균 호산구 수는 670 ± 204/μL로 모두 경한 증가를 보였다.

면역학적 질환에서는 약물에 의한 피부 발진 10명(ampicillin 5명, sulfasalazine 2명, phyenytoin 2명, methotrexate 1명)이었고, 이식편대 숙주반응 7명, DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군5명(valproic acid, carbamazepine, lamotrigine, vancomycin, chloral hydrate 각 1명), 특발성 과호산구 증후군(idiopathic hyereosinophilc syndrome) 4명, T-cell 결핍 2명, hyper IgE syndrome 2명이었다. 면역 질환의 평균 호산구 수는 1,912 ± 1,402/μL로 가장 높았으며, 특발성 과호산구 증후군과 DRESS 증후군 각 4명, 이식편대 숙주반응 2명, 약물 발진 1명에서 중등도 이상의 호산구 증가를 보였다(Table 2).

혈액종양성 질환은 17명으로, 급성 림프구성 백혈병이 6명, 급성 골수성 백혈병 4명, 호지킨스 림프종 4명, 만성 혈소판 감소증이 3명이었다. 평균 호산구 수는 980 ± 432/μL이었다. 그 외 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease) 4명, 호산구성 위장관염(eosinophilic gastroenteritis) 3명, 복막투석 3명, 혈액투석 2명, 전신 홍반성 루푸스 2명, 소아기 류마티스모양 관절염 2명으로 조사되었다(Table 1).

고 찰

호산구증가증은 다양한 질환에 의해 발생할 수 있으며[1-3,13,14] 국내 성인의 호산구증가증의 원인과 빈도는 대상군과 시대 변화에 따른 원인 질환의 양상 차이들이 보고되고 있으나[1,2] 소아청소년을 대상으로 한 연구는 아직까지 미흡한 실정으로, 본 연구는 단기간 3차 단일 대학병원에서 시행한 제한점이 있으나 국내 소아 청소년을 대상으로 호산구증가증의 원인과 빈도에 대한 기초 자료를 확보하였다는 것에 의의가 있다. 본 연구에서는 국내 소아청소년의 호산구증가증의 가장 흔한 원인은 알레르기질환으로 조사되었고, 말초혈액에서 호산구가 1,500개/μL 이상의 중등도 이상의 호산구증가증은 특발성 고호산구 증후군과 DRESS 증후군 및 이식편대 숙주반응의 면역학적 질환이 높은 비중으로 조사되었다.

본 연구에서 알레르기질환이 소아의 호산구증가증의 가장 흔한 원인으로 조사되었으며 이는 미국 소아의 호산구증가증의 가장 흔한 원인과 동일하였다.[15] 그러나 최근 2000년대 성인의 호산구증가증의 연구[1]에서 종양성 질환이 가장 흔한 원인으로 조사된 것과는 차이를 보인다. 이러한 차이는 최근 성인의 암 유병률 급증과 연관되어 있는 것으로 추측되며, 이처럼 여러 가지 원인들에 의하여 대상, 지역, 시대 차이에 따라 호산구증가증의 원인 질환이 다양한 양상을 보일 것으로 생각된다. 실제로 후진국에서는 아직까지 기생충 감염이 주요 호산구증가증의 원인으로 거론되고 있으며[16,17] 국내 성인에서도 1980년도에는 감염성 질환이 호산구증가증의 가장 많은 원인으로 조사되었다.[10] 앞으로도 질환 양상의 변화와 다양한 식품 및 약제복용이 증가함에 따라 국내 호산구증가증의 빈도 및 원인 또한 과거와는 다른 양상을 보일 것으로 생각되며, 이것은 소아의 호산구증가증의 원인에 대한 지속적인 연구가 필요한 이유이다.

본 연구에서는 말초혈액에서 호산구가 1,500개/μL 이상의 중등도 이상의 호산구증가증은 면역학적 질환이 높은 비중으로 조사되었다(Table 2). 면역학적 질환의 범주로 분류된 특발성 고호산구 증후군 4예, DRESS 증후군 4예, 이식편대 숙주반응 2예는 각 평균 호산구 수치가 3,712 ± 2,078/μL, 3,099 ± 1,170/μL, 2,212 ± 662/μL로 말초혈액에서 호산구 수가 매우 증가되어 있었다. 그러나 알레르기 질환인 천식 알레르기비염 및 아토피피부염 동반 환아 2명, 아토피피부염 1명은 각 1,532 ± 23/μL, 1,530/μL로 상대적으로 작은 수치를 보여주었다. 그러므로 호산구증가증의 원인을 평가할 때 알레르기질환을 먼저 고려해야 하겠지만 중등도 이상의 증가를 보이는 경우는 면역학적 질환에 대한 적극적인 평가가 이루어져야 할 것으로 보인다.

본 연구에서 호산구증가증이 있었던 497명 중 원인을 추정할 수 있었던 경우는 333명(67.0%)이었다. 이는 국내의 다른 연구들도 60%–70%에서 원인을 추정하여 비슷한 비율을 보였다.[1] 그러나 최근 기술의 발달로 fluorescence *in situ* hybridization (FISH), reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 및 직접염기서열분석 등을 이용하여 클론성 호산구증가증의 진단에 도움을 주고 있어[5] 앞으로 호산구증가증의 원인 추정 비율이 증가 될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 2006년 국내 성인 연구에서[18] 호산구증가증을 보인 무증상 성인 103명에서 개회충(toxocariasis) 특이 IgG 항체가 86명에서 양성을 보였다는 보고가 있기 때문에 국내 위생환경이 개선되었지만 소아청소년에서도 간, 천엽, 육회 등의 생식으로 인한 기생충 감염에 의한 호산구증가증도 적극적인 평가가 필요하다.

본 연구는 3차 단일 대학병원의 후향적 연구로 단일 병원에 내원한 특정 질환군이 더 많이 포함되었을 가능성이 있으며, FISH, RT-PCR 및 기생충 감염 평가 등을 포함한 적극적인 호산구증가증 원인 평가가 모든 환아들에게 동일하게 이루어지지 않고 환아의 임상 증상에 맞추어 시행되었다는 한계점이 있어서 원인 질환의 빈도

에 영향을 주었을 가능성이 있다. 또한 호산구의 일중 변동과 스트레스, 운동, 약물 사용력 등의 영향이 고려되지 못한 제한점이 있다.

요약하면 본 연구에서는 국내 소아청소년의 호산구증가증의 가장 흔한 원인은 알레르기질환으로 조사되었고, 중등도 이상의 호산구증가증은 면역학적 질환이 높은 비중으로 조사되었다. 본 연구의 여러 제한점에도 불구하고 국내 소아청소년을 대상으로 호산구증가증의 원인을 파악한 의미 있는 조사였다고 생각한다. 호산구증가증의 진단적 접근에 대해서는 현재까지 통일된 지침이 제시된 바가 없고 지역과 시대에 따라 필요한 검사와 치료가 다를 수 있다. 이에 호산구증가증은 다양한 가능성에 의해 발생할 수 있다는 점을 염두하고 소아에서도 그 원인을 알기 위해서 적극적인 검사 및 지속적인 추적 관찰이 이루어져 국내 실정에 맞는 진단과 치료의 원칙을 제시할 수 있는 연구들이 더 많이 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

REFERENCES

1. Kim DW, Shin MG, Yun HK, Kim SH, Shin JH, Suh SP, et al. Incidence and causes of hypereosinophilia (corrected) in the patients of a University Hospital. Korean J Lab Med 2009;29:185-93.
2. Choi DC. Eosinophilia. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2011;31:237-45.
3. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol 2006;133:468-92.
4. Choi DC. Eosinophilic lung diseases: general concept. J Asthma Allergy Clin Immunol 1997;17:417-37.
5. Park CS, Kim TB, Cho YS, Moon HB. Diagnosis and treatment of Eosinophilia: a guideline for Korean patients. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2006;26:186-97.
6. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. J Allergy Clin Immunol 2010;126:39-44.
7. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol 2003;121:203-23.
8. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011:766.
9. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc 2005;80:75-83.
10. Chung JP, Nam DK, Lee SJ, Lee EK, Hahn JS, Ko YW. A clinical study on eosinophilia; with a report of 5 cases of hypersoinophilic syndrome. Korean J Hematol 1988;23:127-37.
11. Shin KS, Choi YM, Chae SA, Hyung SM. A clinical study of cause of Eosinophilia. Chungbuk Med J 1996;6:105-14.
12. Wardlaw A. Eosinophils and their disorders. In: Lichtman M, Beutler E, Kaushansky K, Kipps T, Seligsohn U, Prchal J, editors. Williams hematology. 7th ed. New York, NY: Mc Graw-Hill, 2006:863-78.
13. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore) 1975;54:1-27.
14. Kim MK. Biology of Eosinophil. Korean J Asthma Allergy Clin 1997;1:409-16.
15. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011:740.
16. Shrestha S, Dongol SS, Shrestha NC, Shrestha RP. Clinical and laboratory profile of children with eosinophilia at Dhulikhel Hospital. Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2012;10:58-62.
17. Singh V, Gomez VV, Swamy SG, Vikas B, Approach to a case of Eosinophilia. Ind J Aerospace Med 2009;53:58-64.
18. Kwon NH, Oh MJ, Lee SP, Lee BJ, Choi DC. The prevalence and diagnostic value of toxocariasis in unknown eosinophilia. Ann Hematol 2006;85:233-8.