대한내과학회지 : 제 69 권 제 1 호 2005

흉막 삼출액을 동반한 과호산구 증후군 1예

곽병원 내과

황도연·이형화·박종혁·박진일·황홍석·윤지환·곽동협

=Abstract=

A case of hyereosinophilic syndrome with exudative pleural effusion

Do-Yeon Hwang, M.D., Hyung-Hwa Lee, M.D., Jong-Hyuk Park, M.D., Jin-Il Park, M.D., Hong-Seok Hwang, M.D., Ji-Hwan Yoon, M.D., and Dong-Hyup Kwak, M.D.

Department of Internal Medicine, Kwak's Hospital, Daegu, Korea

Hypereosinophilic syndrome, the disease with continuous over production of eosinophil from bone marrow without any identifiable underlying disorder, causes various symptoms or signs by infiltrating organs. As many as 28,780/mm^3 eosinophils in peripheral blood, the eosinophilic hyperplasia in bone marrow and features of hepatic involvement -revealed elevated serum AST, ALT and ultrasonogram of abdomen showed the multiple nodules scattered throughout the liver, we have reached to make a diagnosis of the rare hyper eosinophilic syndrome carrying the eosinophil-rich exudate in pleural effusion. The patient showed improvement of clinical symptoms with oral administration of predinisolone, and we report this case with literature consideration.(Korean J Med 69:90-95, 2005)

Key Words : Eosinophil, Pleural effusion

서 론

말초 혈액내 호산구의 증가는 알레르기 질환, 기생충이나 진균 감염에서 흔히 관찰되며, 그 외에도 결체조직 질환, 호산구성 백혈병과 같은 혈액 질환과 종양, 자가면역성 질환 등에서도 볼 수 있다[1]. 과호산구 증후군은 호산구가 증가하는 위의 질환들을 배제한 상태에서 여러 가지 검사와 임상 노력으로도 뚜렷한 원인을 찾을 수 없고, 호산구 증가와 더불어 호산구의 여러 장기 침윤 즉 심장, 간, 폐, 신장, 림프절, 근육, 안구, 골수, 신경, 위장관, 피부 등 다발성 장기 침윤으로 다양한 임상 증상을 나타내는 질환으로 특히 심장, 중추 신경을 침범하는 경우는 중증의 임상 증상을 나타내며 예후도 불량하다[2-4]. 1968년 Hardy 등[2]은 광범위한 검사 노력에도 불구하고 특별한 원인을 찾지 못한 채 지속적인 호산구 증다증을 보이고 간·비종대, 심장 및 폐 이상을 동반한 증례들을 보고한 이래 최근 국내에서도 여러 장기들을 침범하여 다양한 임상 증상들을 나타내는 증례들이 보고되고 있다[5-9].

저자들은 흉막 삼출액을 동반한 환자에서 특별한 원인

·접 수 : 2004년 3월 30일
·통 과 : 2004년 9월 13일
·교신저자 : 황도연, 대구광역시 중구 수동 18, 곽병원 내과(700-734)
E-mail : luleb@hanmail.net, apopo34@empal.com

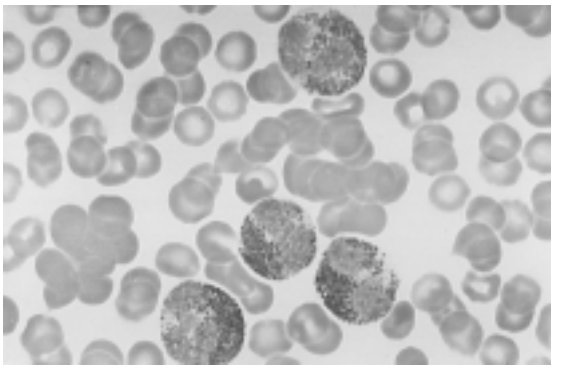

Figure 1. Peripheral blood smear shows marked eosinophilia and most of them are bilobed mature eosinophils (Wright stain, ×1000)

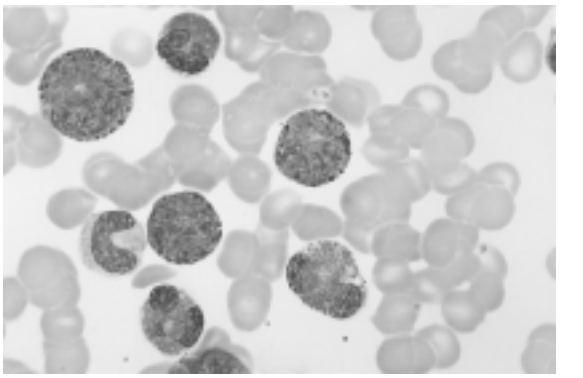

Figure 2. Bone marrow aspiration shows increased eosinophils, and most of them are bilobed mature eosinophils and some eosinophilic myelocytes and metamyelocytes are seen (Wright stain, ×1000)

없이 말초 혈액내 호산구 증가와 흉수내 호산구 증가 및 골수의 호산구 증식을 보여 스테로이드로 치료 후 증상의 호전을 보인 과호산구 증후군 1예를 경험하였고, 국내에서 흉막을 침범한 과호산구 증후군에 대한 보고는 드물기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남자, 31세, 김○○

주 소 : 흉부 불쾌감

현병력 : 내원 3주일 전부터 간헐적인 기침을 해 오다 내원 1주일 전부터 경미한 흉부 불쾌감과 전신쇠약감이 지속되어 내원함

과거력 : 약물 복용력, 알레르기나 기생충성 질환 병력 등의 특이사항 없음

가족력 : 특이사항 없음

진찰 소견 : 내원 당시 활력 징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 59회/분, 체온 36.4℃, 호흡수 22회/분이었다. 외견상 비교적 건강해 보였으며 의식도 명료하였다. 결막은 창백하지 않았고, 공막의 황달은 없었으며 경부 강직이나 림프절 종대, 경정맥 확장은 없었다. 흉부 청진상 양측 하폐야에서 호흡음이 감소되었으나, 천명음이나 수포음은 들리지 않았고, 심잡음도 청취되지 않았다. 그 외 복부 및 피부 소견상 특이소견 없었으며, 신경학적 이상 소견도 발견되지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 15.2 g/dL, 백혈구 36,430/mm^3이었으며, 감별 계수상 호중구 3%, 림프구 16%, 단핵구 2%, 호산구 79%, 전체 호산구 수는 28,780/mm^3로 호산구 증가증을 보였다. 혈청 생화학 검사상 ALP 150 IU/L, AST/ALT 55/104 IU/L이었다. B형 간염 표면 항원 및 항체 검사, C형 항체 검사, 매독혈청 검사, Widal 검사, AIDS 항체 검사, LE 검사, ANA, ANCA 검사는 모두 음성이었다. 간 및 폐흡충에 대한 피내반응 검사는 음성이었으며, 대변 검사상 기생충의 충란이나 유충은 발견되지 않았다. 혈청 면역글로불린 검사에서 IgE가 487 IU/mL (0.00-185.00)로 증가한 소견 외에는 IgG 1,214 mg/dL, IgA 276 mg/dL, IgM 153 mg/dL으로 정상이었다. 말초 혈액 도말 검사상 뚜렷한 호산구 증가를 보였고, 그들은 모두 두엽으로된 성숙한 호산구였으며, 아세포나 미숙한 과립구는 관찰되지 않았다(그림 1).

장골 골수 흡인 검사상 세포충실도는 50~60%로 정상이었고, 골수구와 적혈구계의 비는 2.4:1로 역시 정상이었으나 감별 계수상 호산구가 50.6%로 호산구의 증식 소견을 보였다. 이들 대부분은 두엽으로 된 정상적인 성숙한 호산구였고, 일부 호산구성 골수구와 후골수구도 관찰되었다(그림 2).

단순 흉부 방사선 사진상 양측 늑골횡경막각이 무디어져 있고, 양측와위 흉부 방사선 사진상 흉막강내 유리액체 이동 소견을 보여, 양측에 흉수가 저류되어 있음을 알 수 있었지만, 폐 실질은 이상소견을 보이지 않았다(그림 3).

흉수천자 검사상 비중 1.030, 단백질 6.0 g/dL, LDH 467 IU/L, glucose 66 mg/dL로 삼출액 소견을 보였으며,

Figure 3. Chest PA shows blunting of both costophrenic angle

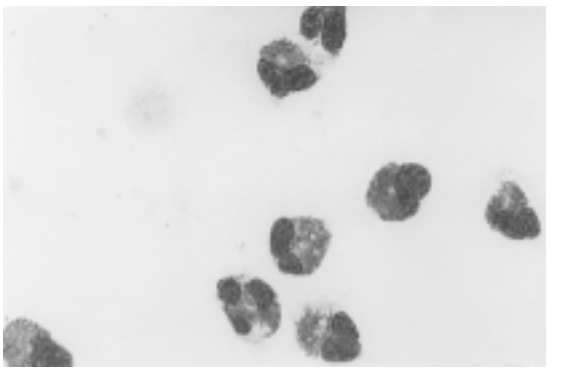

Figure 4. Direct smear of pleual effusion shows marked eosinophilia and most of them are mature eosinophils (Wright stain, ×1000)

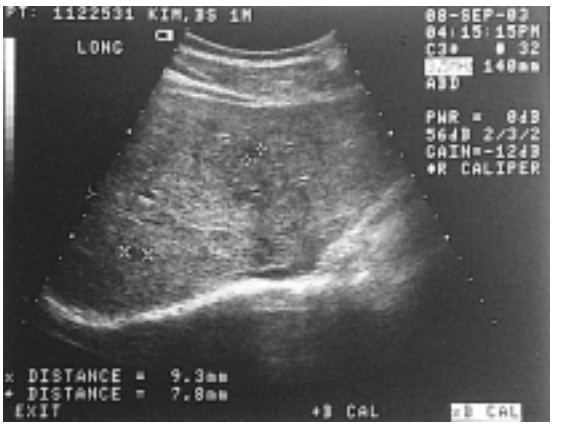

Figure 5. Ultrasonogram of abdomen reveals many, small (about 0.5~1 cm in diameter), ill-defined, round to oval, hypoechoic nodules scattered throughout the liver

성분 검사상 총백혈구는 4,800/mm^3이었고, 감별 계수상 다형백혈구 3%, 림프구 15%, 단핵구 1%, 중피세포 16%, 호산구 65%로 호산구가 증가된 소견을 보였고, ADA 5.0 IU/L로 결핵을 배제할 수 있었으며, 흉막액을 광학현미경으로 관찰해 본 결과 흉막액에 다량의 호산구가 침윤되어 있음을 알 수 있었다(그림 4).

폐 기능 검사 소견상 내원 당시 노력성 폐활량 2.8 L (정상치의 70%), 1초간 노력성 호기량 2.78 L (정상치의 75%)로 제한성 이상 형태를 나타내었다.

복부 초음파 검사상 간 전체에 걸쳐 둥글거나 타원형 모양의 작고 경계가 불분명한 저에코성 결절이 많이 관찰되어 호산구가 간을 침범했을 때 나타나는 과호산구 증후군 소견을 보여주었다(그림 5).

심전도는 정상이었고, 심초음파 검사에서도 주목할만한 이상 소견은 관찰되지 않았다.

경과 및 치료 : 환자는 말초 혈액 내에서 20,000/mm^3 이상의 호산구 증가증을 보이면서 골수 흡인 검사에서 심한 호산구 침윤 소견과 흉막액 내에 호산구가 증가한 삼출액 소견을 보이고, AST/ALT 상승과 더불어 복부 초음파 검사상 간 전체에 걸쳐 다발성 결절이 확인되었으며, 호산구 증가증을 유발할만한 뚜렷한 원인이 없어 과호산구 증후군으로 진단하에 prednisolone을 1일 60 mg 2주간 경구 투여 후 차츰 감량하여 나갔다. 치료 시작 후 5일만에 시행한 말초 혈액 검사상 호산구 수는 28,780/mm^3에서 1,096/mm^3으로 감소되었고, AST/ALT도 31/46 IU/L로 감소를 보였으며 점차 흉부 불쾌감과 기침 등의 증상도 호전을 보였다. 그 후 4개월 동안 계속 치료해 오다 경구용 prednisolone 복용을 임의로 1개월간 중단하였다. 그러자 전신쇠약감, 기침과 객담 등의 증상이 재차 발현되어 내원하여 시행한 말초 혈액 검사에서 다시 호산구 수가 6,845/mm^3로 증가하였다. 다시 경구용 prednisolone을 1개월 복용하여 증상의 호전 및 호산구 수가 2,695/mm^3로 감소하였고, 그 후 감량하여 현재까지 prednisolone 10 mg을 격일요법으로 투여 중인데 현재까지 처음 치료 개시 후 8개월째 통원 치료 중이다.

고 찰

과호산구 증후군은 뚜렷한 원인 없이 골수에서 지속

적으로 호산구를 과다하게 생성하는 질환으로 1900년 이후로 hypereosionophilic leukemia, disseminated eosinophilic collagen disease, Löffler's endocarditis parietalis fibroplastica with eosinophilia 등 호산구 증가를 포함한 장기 침윤의 양상에 따라 다양한 이름으로 불리워왔다. 1968년 Hardy 등[2]이 말초 혈액내 호산구 증가증, 간·비장종대, 심장 및 호흡기 증상을 보인 환자의 증례들을 보고하면서 과호산구 증후군이란 용어를 처음 사용하였다. 1975년에 Chusid 등[1]에 의해 제시된 후 1982년 NIH conference[4]에서 수용된 과호산구 증후군의 진단 기준을 정한바 첫째, 말초 혈액내에서 호산구가 1,500/mm^3 이상을 보이는 호산구 증다증이 6개월 이상 지속되거나, 6개월 미만이라도 이 질환과 관련하여 사망하고 둘째, 기생충 감염이나 알레르기 질환 등 호산구 증다증을 유발할만한 다른 뚜렷한 원인을 찾을 수 없으며, 셋째, 간·비장종대, 심잡음, 울혈성 심부전, 중추신경계 이상, 폐섬유화, 고열, 체중감소, 빈혈 등의 증상을 포함한 장기 침범에 대한 증상이나 징후가 나타난 경우로 정의하였다. 본 증례에서는 흉부 불쾌감, 기침 등의 호흡기 증상을 호소한 환자의 말초 혈액 검사에서 호산구가 28,780/mm^3, 골수와 흉막액에서 심한 호산구 침윤 소견이 관찰되고, 간 기능 검사상 이상 소견과 복부 초음파 검사상 간 전체에 걸쳐 저에코성 결절이 발견되었고, 4개월간 경구용 prednisolone 복용 치료 후 임의로 1개월간 중단한 이후 시행한 말초 혈액 검사에서 감소 추세에 있던 호산구가 다시 6,845/mm^3로 증가하였음을 관찰할 수 있었다. 그 후 재차 prednisolone 경구 복용하며 3개월째 통원치료 중인 점을 감안하여 6개월 이상 호산구 증다증이 지속되었다고 볼 수 있고, 간과 흉막 및 골수를 침범한 소견을 보이므로 과호산구 증후군으로 진단하였다. 과호산구 증후군은 남자가 여자보다 9배 정도 더 발병율이 높으며, 발병 연령은 5세에서 80세까지 다양하지만, 호발 연령은 주로 20~50대이고, 40대에 가장 높은 발병율을 보인다[10, 11].

과호산구 증후군에서 호산구의 과다생성 기전과 원인은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 신빙성 있는 몇 가지 가설로는 첫째, T-림프구의 클론(clone) 이상으로 유래된 호산구내 세포물질의 과생성과 둘째, 호산구내 세포물질 자체의 결함으로 인한 세포물질 자체의 활성강화 셋째, 이 세포물질들이 유리될 때 결합하는 수용체의 이상이나 수용체 자체에 의해 매개되어지는 신호전달체계의 결함 넷째, 호산구 및 세포물질에 관여되는 세포억제기전 단계에서의 결함 등이 있다.

호산구의 주요 침윤 장기는 골수, 심장, 폐, 간, 비장, 위장관, 신경 및 피부이며 드물게 안구, 림프절, 근육 및 흉막 등이며 심장이나 중추 신경계 침범시 예후가 나쁘다고 알려져 있으며, 주 사망 원인은 심부전, 세균성 심내막염, 심근 경색증 등이 50% 이상을 차지하며 그 외에 간부전, 신부전, 감염증 등이 있다[4, 12]. 임상 증상은 침범된 장기에 따라 기침, 호흡곤란, 흉부 동통, 빈혈, 피부발진, 구토, 설사 등 다양한 증상이 발현되는데, 식욕부진, 체중감소, 전신쇠약, 발열, 피로감 등의 비특이적인 증상도 종종 함께 수반되기도 한다[5-8]. 과호산구 증후군의 환자에서 주된 사망 원인이 되는 심장의 병변은 초기에 급성 괴사성 단계로 시작하여 손상된 심내막을 따라서 이차적으로 혈전이 생성되는 시기를 거쳐 심내막의 섬유화로 진행되어 제한성 심근병증이나 심부전, 판막폐쇄부전이 발생되어 결국 환자는 흉통, 호흡곤란 등으로 호소하고 심잡음 및 심전도와 심초음파에 이상 소견을 보이게 된다[3, 11-13]. 호산구의 골수 침범시 나타나는 소견으로는 호산구 증가 및 호산구 성숙이 좌방이동하고 세포충실도는 정상이거나 중등도로 증가하며 골수구와 적혈구계의 비가 5~15:1 정도로 증가되어 일부 골수세포에서는 이수성(aneuploidy) 또는 Philadelphia chromosome과 같은 세포유전적 이상을 보이기도 한다. 빈혈은 50%에서 관찰되며 혈소판 수는 정상이거나 약간 감소를 보이기도 한다[3, 14]. 폐 실질 및 흉막의 호산구 침범으로 인한 주된 증상은 만성적인 기침 및 객담, 호흡곤란 등이며 심장의 섬유화가 있는 경우에 폐고혈압 및 폐섬유증이 동반될 수 있으며 심한 경우 급성 호흡곤란 증후군으로 진행되어 사망하기도 한다. 흉수 저류는 폐 실질이나 흉막의 직접적인 침윤 외에도 폐색전증에 의해 이차적으로 발생할 수 있으며, 흉수 천자액 내에서 호산구가 증가된 소견을 관찰할 수 있다[11, 15]. 본 증례의 경우에서도 흉수 천자 검사에서 삼출액 소견과 더불어 천자액 내에 호산구가 증가되어 있음을 볼 수 있었다. 간 침범시 간효소치의 증가를 포함한 간 기능 이상과 함께 간비대나 결절을 볼 수 있고, 만성 활동성 간염, 혈전으로 인한 간정맥 폐쇄로 인해 생기게 된 Budd-Chiari 증후군, 그 외에 초점성 병변이나 호산구성 담도염과 같은 병변을 볼 수도 있다[5]. 본 증례에서도 간효소치 증가 소견을 보이고 복부 초음파상 간 전체에 걸쳐 저에코성 결절들이 많이 관찰되어 호산구의 간 침범이 의심되었다. 위장관

침범시에는 주로 위와 소장의 호산구 침윤을 보이는 경우가 대장보다 많으며 설사, 구토, 복통 증의 증상을 보이고 대장 침범시 대장 내시경 검사상 궤양, 출혈, 점액성 분비물을 수반한 염증 소견을 보이는 경우가 많다. 호산구성 장염은 점막 침윤 시에는 주로 흡수 장애를 보이고, 근육층 침윤 시에는 장폐색, 장막하조직까지 침윤된 경우는 복수가 나타나기도 한다[7, 9, 16]. 신경계 침범시 전반적인 중추신경장애 및 말초 신경염, 시각 및 언어 장애, 사지 마비, 보행 장애, 감각 장애, 혼수 등 다양한 증상들을 보이며 심장에서 기인된 혈전에 의해 뇌경색 또는 일과성 뇌허혈 상태가 발생할 수도 있다[1, 4]. 그 외에 피부 침범시는 홍반성 발진이나 구진, 소양증, 두드러기, 혈관부종을 보이며 안구 침범시 색전증으로 인한 망막혈관이상을 포함한 맥락막 이상으로 시력 혼탁을 호소하기도 하며, 신장 침범시는 농뇨, 혈뇨, 단백뇨 및 요독증을 일으키기도 한다[2, 4, 9]. 본 증례에서는 치료 도중 얼굴 부종이 일시적으로 나타났으나 피부 생검을 실시하지 않아 피부를 침범한 과호산구 증후군의 증상으로 인한 것인지 아니면 prednisolone 복용에 의한 부작용으로 인한 것인지는 뚜렷하게 밝힐 수는 없었다.

과호산구 증후군 치료는 혈중 호산구 증가증을 보이더라도 장기 침범의 증거가 없고 임상증상이 나타나지 않고 우연히 발견되는 경우에는 특별한 치료 없이 3~6개월마다 주기적 관찰을 하면 되지만, 심장, 신경계, 위장관, 폐 등 주요 장기 침윤을 보이는 경우 스테로이드 제제를 사용하면서 혈중 호산구의 수 감소 유무 및 임상증세의 호전 여부를 관찰한다. 일단 prednisolone 1 mg/kg/day 용량으로 1~2주 동안 매일 투여하고 이후 호산구가 정상 또는 정상 이하로 되면 3개월간 격일제로 투여하며 치료 반응을 살펴보고 만약 장기 침범으로 인한 임상증세의 지속적인 호전과 경과가 좋으면 격일요법으로 1년간 지속 투여하고 그 후 점차 감량해가며 병의 진행과 합병증을 막을수 있는 최소량으로 치료를 계속해 나간다. 스테로이드 요법에 호전 없이 지속적인 장기 침윤을 나타내거나 재발한 경우에는 hydroxyurea, interferon-α, vincristine, etoposide, chlorambucil, cyclosporine 등을 사용하기도 한다. 마지막으로 이러한 치료에도 호전을 보이지 않으면 골수 이식을 고려해 본다. 그 외 혈전 형성이나 색전 발생으로 인해 합병증이 나타난 경우에는 heparin 등의 항응고 치료와 함께 외과적 혈전제거술 시행도 고려해 볼 수 있다[1, 3, 17].

예후는 1975년 Chusid 등[1]이 3년 생존율이 12%, 평균 생존율이 진단 후 9개월 밖에 되지 않는다고 보고해 일반적으로 나쁘다고 알려져 왔으나, 최근 이 질환에 대한 관심 고조와 조기 발견 및 스테로이드 사용과 외과적 혈전 제거술 및 항응고 치료 등을 포함한 적극적 치료와 보존적 치료들의 발전으로 예후는 점차 좋아지고 있는 추세이다[13, 15]. 말초 혈액내 백혈구가 100,000/mm^3 이상이거나 비타민 B_{12}의 증가, 혈중 엽산치의 감소, 호염구 증가, 말초 혈액내 골수아세포 존재, 골수내 세포충실도 증가 및 구성이상(dyspoiesis), 골수내 염색체 이상, LAP 수치 저하, 심장과 중추신경계 침범 소견을 보인 경우는 나쁜 예후를 보였고, 반면에 혈청내 IgE가 증가한 경우, 혈관부종을 보인 경우, prednisolone 1회 투여시 지속적인 호산구 감소가 있는 경우 예후가 좋은 것으로 보고되었다[1, 4, 13]. 본 증례에서는 나쁜 소견을 시사하는 인자를 발견하지 못했고, 혈청내 IgE가 487 IU/mL으로 소량 증가해 있고, 초기에 prednisolone 투여 후 호산구가 감소하고 있는 추세에 있었던 점을 고려한다면 예후는 좋을 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 특별한 원인 없이 말초 혈액내 호산구 증가 및 골수내 호산구 증식, 간의 호산구 침범 소견과 더불어 흉막 삼출액을 동반한 과호산구 증후군 환자 1예를 진단하고 경구용 prednisolone으로 치료하여 임상 증상의 호전을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인단어 : 과호산구 증후군, 흉막 삼출액

REFERENCES

1) Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. *The hypereosinophilic syndrome: analysis of 14 cases with review of the literature. Medicine 54:1-27, 1975*
2) Hardy WR, Anderson RE. *The hypereosinophilic syndromes. Ann Intern Med 68:1220-1229, 1968*
3) Weller PF, Bubley GJ. *The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 83:2759-2779, 1994*
4) Fauci AS, Harley JB, Robert WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. *The idiopathic hypereosinophilic syndromes: clinical pathophysiologic and therapeutic considerations. Ann Intern Med 97:78-92, 1982*

5) 황기은, 성기철, 이희무, 조용균, 금주섭, 김병익, 김향, 정을순, 이상종. 간 및 위장관을 침범한 특발성 과호산구 증후군 치험 1예. 대한소화기학회지 *30:397-403, 1997*
6) 김태년, 현명수, 이영현, 정재천, 김종설. 좌심실내 벽재성 혈전을 형성한 과호산구성 증후군 1예. 대한내과학회지 *33:567-667, 1987*
7) 정혜경, 정성애, 이한주, 이선영. 호산구성 장염으로 나타난 과호산구 증후군 1예. 대한소화기내시경학회 *18:417-425, 1998*
8) 유경술, 김연재, 서향은, 윤혜진, 도윤경, 이병기, 김원호. 급성 폐부종으로 발현된 특발성 과호산구 증후군 1예. 결핵 및 호흡기질환 *52:166-173, 2002*
9) 박은재, 조용범, 이지영, 신승용, 이문희, 이홍복, 김철수. 안구를 포함한 다발성 장기 손상이 동반된 특발성 호산구증가 증후군 1예. 대한내과학회지 *58:692-697, 2000*
10) Alfaham MA, Ferguson SD, Sihra B, Davies J. *The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Arch Dis Child 62:601-613, 1987*
11) Olson TA, Virmani R, Ansinelli RA, Lee DH, Mosijezuk AD, Maesella RC, Ruymann FB. *Cardiomyopathy in a child with hypereosinophilic syndrome. Pediatr Cardiol 3:161-169, 1982*
12) Weller PF, Bubley GJ. *The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 83:2759-2779, 1994*
13) Parrillo JE, Border JS, Henry WL, Wolff SM, Fauci AS. *The cardiovascular manifestation of the hypereosinophilic syndrome: prospective study of 26 patients, with review of the literature. Am J Med 67:572-582, 1979*
14) 김연선, 안지영, 김휘준, 김순길, 신승호, 백승호. 골수소견상 전골수세포의 증가를 동반한 idiopathic hypereosinophilic syndrome 1예. 대한혈액학회지 *27:331-337, 1992*
15) Winn RE, Kollef MH, Meyer JI. *Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. Chest 105:656-660, 1994*
16) Shah M, Joglekar M. *Eosinophilic colitis as complication of hypereosinophilic syndrome. Postgrad Med J 63:485-487, 1987*
17) Bockenstedt PL, santinga JT, Bolling SF. *α-interferon treatment for idiopathic hypereosinophilic syndrome. Am J Hematol 45:248-251, 1994*