

폐색전증과 과중성혈관내응고가 합병된 특발성 과호산구 증후군 1례

인제대학교 서울백병원 내과학교실

이종성, 이현경, 이성순, 진재용, 이영민, 이혁표, 김주인, 구분일, 최수전, 염호기

A Case of Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome Complicated with Pulmonary Thromboembolism and Disseminated Intravascular Coagulation

Jong Sung Lee, M.D., Hyun-Kyung Lee, M.D., Sung Soon Lee, M.D., Jae Yong Jin, M.D., Young Min Lee, M.D., Hyuk Pyo Lee, M.D., Joo In Kim, M.D., Bon Il Ku, M.D., Soo Jeon Choi, M.D., Ho-Kee Yum, M.D.

Department of Internal Medicine, and Thoracic Surgery* Seoul Paik Hospital, Inje University

The idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) comprises a heterogeneous group of disorders with unknown pathogenesis characterized by persistent peripheral blood and bone marrow eosinophilia. And the eosinophil infiltrates of multiple organs in HES lead to severe organ dysfunction. The disseminated intravascular coagulation (DIC) is a rare complication of HES. We have experienced a case of HES complicated with DIC and pulmonary thromboembolism. After intravenous injection of methylprednisone, blood eosinophil count was normalized but DIC was persisted. With cortico steroid and cyclosporine therapy, the disease activity was favorably remitted. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:573-578)

Key words : Idiopathic hypereosinophilic syndrome, DIC, cyclosporin, thromboembolism

서 론

말초혈액 호산구는 기생충 감염, 약물반응, 알레르기 질환 등에서 증가할 수 있다. 그러나 뚜렷한 원인 없이 말초혈액 호산구수가 1500/ μ L 이상으로 6개월 이상 지속되고, 호산구가 조직에 침윤되어 장기 기능장애가 있을 때 특발성 과호산구 증후군 (idiopathic hypereosinophilic syndrome, HES)이라 한다. HES는 주로 골수, 심장, 신경계, 폐, 위장관 등을 침범하나 그 외에 다른 장기를 침범할 수 있다. 특히 심장 침범은 과거 수 십 년간 사망의 주요 원인이었다. 국내에서 HES의 다양한 증례¹들이 보고 되었으나 과중성혈관내응고(Disseminated intravascular coagulation, DIC)와 폐색전증이 합병된 보고는 없었다.

저자들은 DIC와 폐색전증이 합병된 HES를 경험하

였다. 스테로이드 투여 후에 DIC의 호전이 없어 시클로스포린 (cyclosporin)을 투여 하여 호전되었다.

증 례

환 자 : 40세 남자

주 소 : 심한 기침

과거력 및 가족력 : 14년 전 폐결핵으로 진단 받았으나 치료 받지 않았다.

병 력 : 40세 남자가 6주전 간헐적 기침과 하복부 통증이 있어 비뇨기과를 방문하였다. 전립선염으로 진단되어 치료 후 하복부 통증은 호전되었다. 1주일 전부터 발열과 기침이 악화되어 입원하였다.

신체 진찰 소견 : 혈압 100/70 mmHg, 맥박수 분당 84회, 호흡수 분당 20회, 체온 38.5°C이었다. 피부나 구강에 점출혈은 없었다. 흉부에서 수포음이나 천명음은 들리지 않았다. 간 비대나 비장비대의 소견은 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액 혈색소 12.1 g/dL, 적혈구 용적율 35%, 백혈구 12,300/mm³ (호중구 55%, 림프구 19%, 단핵구 5.2%, 호산구 20.8%), 혈소판 16,000/

Address for correspondence : **Ho-Kee Yum, M.D.**
Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital,
Inje University 85, 2-Ka Jeo-Dong, Jung-Ku, Seoul,
100-032, Korea
Phone : 822-2270-0004 Fax : 822-2285-2286
E-mail : pulho@korea.com
Received : Jun. 14. 2004
Accepted : Aug. 25. 2004

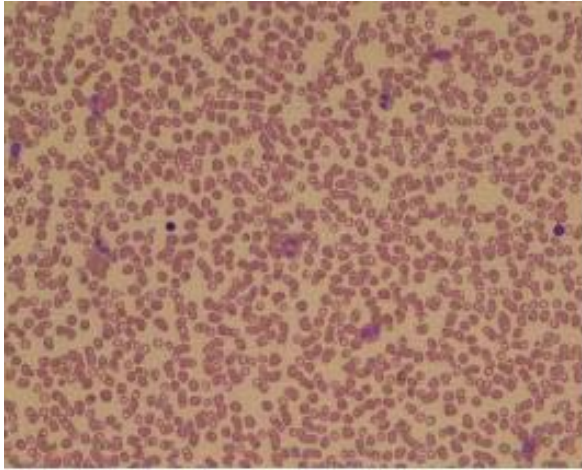


Figure 1. The peripheral blood smear shows a hyper-eosinophilia(22%) and marked thrombocytopenia ($12,000/mm^3$) (Wright stain $\times 200$).

mm^3 , 프로트롬빈 시간 14.0초 (INR 1.46, 53%)였다. 소변 적혈구가 1/2시야 이상 관찰되었다. 항핵항체 (anti-nuclear antibody), 항인지질항체 (anti-phospholipid antibody), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)는 음성이었다. 거대세포바이러스, Epstein-Barr virus, parainfluenza type 1,2,3,4에 대한 immunoglobulin M은 음성이었다. 대변 기생충 검사 및 혈청 기생충 특이항체 (스파르가눔, 간흡충, 낭미충, 동양 폐흡충)는 음성이었다. 말초혈액 도말 검사 (Fig. 1)에서 호산구 증가증과 심한 저 혈소판 혈증이 관찰되었다. 골수생검 (Fig. 2)에서 거대핵세포가 약간 증가하였고, 호산구 증가 (23.2%)를 동반한

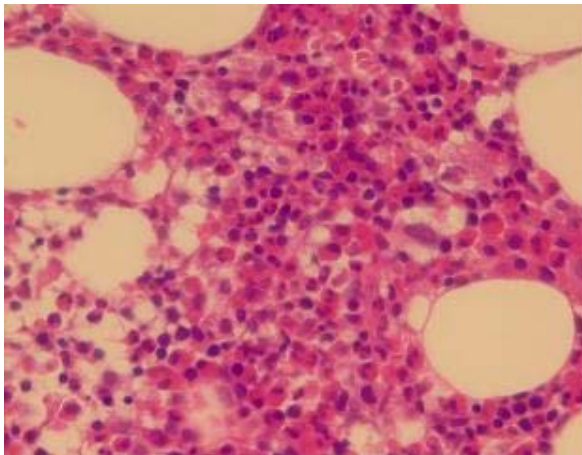


Figure 2. Bone marrow biopsy specimen shows normocellular marrow with marked increase of eosinophils(23.2%) (H&E stain $\times 400$).

정상 세포성 골수소견이 관찰되었다. 말초혈액 섬유소 분해산물 (fibrin degradation product) 160mg/dL (음성), D-dimer 6.2ug/mL (<0.3), 항트롬빈 III (anti-thrombin III) 21.8mg/dL (22-39), 섬유소원 86mg/dL (175-400)이었다.

기관지폐포세척액 (Fig. 3)에서 폐포대식세포 77%, 분엽핵호중구 0%, 림프구 7%, 호산구 16% 이었다. 폐기능 검사와 메타콜린 기관지자극 검사는 정상이었다. 방사선 소견 : 단순 흉부 X-선 촬영 (Fig. 4)에서 좌상엽 부위에 석회화 침착을 동반한 섬유화반흔 소견이 관찰 되었다.

임상경과 및 치료 : 혈소판 $16,000/mm^3$ 으로 자연출혈의 위험성이 높아 입원 2일째부터 농축 혈소판 수혈하였다. 입원 5일째 객혈이 있어 시행한 흉부 전산화단층촬영에서 소엽형 간유리음영들이 몇 곳에서 관찰되고 양측 분절 폐동맥에 폐색전증 (Fig. 5)이 발견되었다. 바이러스 감염, 결합조직병, 기생충 감염 등 원인 없이 말초혈액 호산구 증가증이 있고 혈소판 감소와 프로트롬빈 시간 증가가 있어 DIC가 합병된 HES로 추정하고 메틸프레드니솔론 충격요법을 시작하였다. 입원 6일째 말초혈액 호산구수는 $250/mm^3$ 으로 줄었으나 저혈소판 혈증과 DIC의 호전은 보이지 않았다. 입원 6일째 객혈이 발생하여 HES의 폐 침윤을 의심하고 기관지폐포세척을 시행하였다. 입원 7일째 말초혈액 혈소판수가 $16,000/mm^3$ 로 감소되어 있는 상태에서 양쪽 복직근

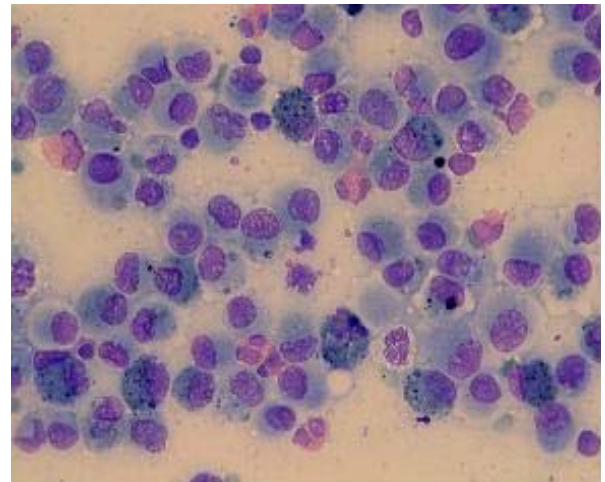


Figure 3. Bronchoalveolar lavage examination shows an increase of eosinophils(16%) (Wright stain $\times 400$).



Figure 4. Chest X-ray shows fibro-cicatricial changes with calcific deposits at left upper lung field.

(rectus abdominis muscle)에 자발성 출혈로 인한 혈종이 생겼다. 입원 10일째 오른쪽 표재 넙다리정맥 (superficial femoral vein)에 심부 정맥혈전증이 발생 되었다. 심초음파검사에서 경도의 우심방, 우심실 비대 및 삼첨판역류가 관찰되었고 우심방 혈전 이 발견되었다. 프로트롬빈 시간의 증가와 저 혈

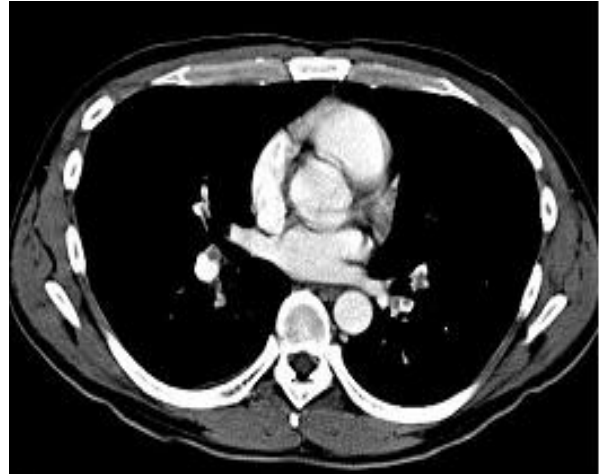


Figure 5. The computed tomography of chest shows pulmonary thromboembolisms of both segmental pulmonary artery.

소판증 때문에 항응고제를 사용할 수 없었다. 입원 13일째 시클로스포린, 프레드니솔론 및 가베세이트 메실레이트 (gabexate mesilate) 병용 치료하여 혈소판수가 $70,000/\text{mm}^3$, 프로트롬빈 시간 11.9초 (INR 1.06, 86%), 말초혈액 섬유소 분해산물 10 mg/dL (음성), D-dimer 5.9ug/mL (<0.3), 항트롬빈 III 33.5 mg/dL (22-39), 섬유소원 81mg/dL (175-400)로 호전 되었다 (Fig. 6). 말초혈액 혈소판수가 $50,000/\text{mm}^3$ 이상 유지되면서부터 항응고제 투여를 시작 하였다. 환자는 퇴원 후 외래에서 시클로스포린을 3개월간, 프레드니솔론은 저용량으로 줄여 6개월간 투여 받았다. 시클로스포린과 프레드니솔론 투여를 종료한 후에도 DIC, HES의 재발을 의심할 만한 소견은 없었다. 9개월간 항응고제를 투여한 결과 심부 정맥 혈전증과 폐색전증은 소실되었고 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

HES는 1968년 Hardy와 Anderson이 처음 보고하였고 1975년 Chusid 등²이 제시한 진단 기준이 현재까지 사용되고 있다. 첫째, 6개월 이상 혈중 호산구가 $1,500/\mu\text{L}$ 이상. 둘째, 기생충 감염이나 알레르기 질환 등 호산구 증가증을 일으킬 원인이 없을 것. 셋째, 환자에게 호산구 증가에 의한 장기 침범의 증상과 증후가

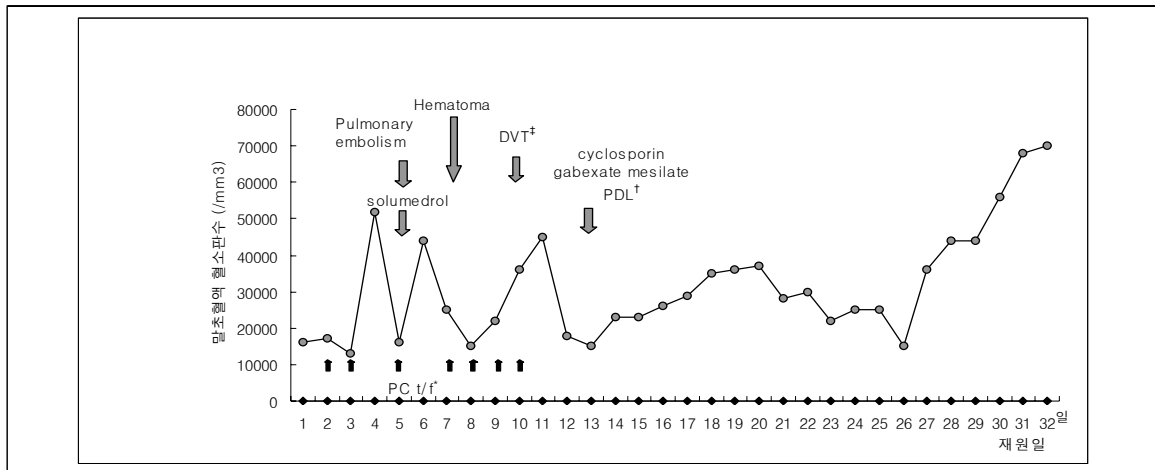


Figure 6. Hospital courses. The platelet count of peripheral blood was low on admission(16,000/mm³) and gradually increased with treatment of prednisolone and cyclosporin.

* PC t/f=platelet concentrates transfusion † PDL: prednisolone ‡ DVT; deep vein thrombosis

있어야 할 것 등이다. 본 환자의 경우 6개월 이상 지속되는 호산구 증가증은 없었으나 바이러스 감염, 결합조직병, 기생충 감염 등 호산구 증가증을 일으킬 원인이 없었고, 골수 검사에서 호산구 증가증과 기관지폐포세척에서 폐 침윤소견이 있었다. 환자에게 폐색전증이나 DIC같은 합병증이 없었다면 메틸프레드니솔론 충격요법을 시행하지 않고 관찰해 볼 수도 있었으나 생명을 위협하는 합병증 때문에 적극적인 치료적 개입이 필요하였다. 또한, 이미 발표된 문헌에서 HES와 DIC가 합병된 증례³가 있는 것으로 볼 때 HES로 진단되었다.

혈액과 골수에서 호산구 과다생성의 기전은 호산구형성 시토카인의 이상, 호산구형성 시토카인 수용체의 이상, 호산구형성 시토카인 수용체의 신호 전달 이상, 호산구형성 시토카인 억제 단계의 이상 등이다. 호산구형성 시토카인은 IL-5, IL-3, GM-CSF 등이 있고 이중 T-림프구의 IL-5 과다생성이 HES의 발생기전으로 거론되고 있다⁴. HES에서 조직손상의 기전은 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 호산구 과립 단백질 주기저단백 (major basic protein, MBP), 호산구 과산화효소 (eosinophil peroxidase, EPO), 호산구 양이온 단백질 (eosinophil cationic protein, ECP), 호산구 유도 신경독 (eosinophil derived neurotoxin) 등이 조직손상을 줄 수 있다. 호산구에서 분비되는 시토카인인 TGF- α (transforming growth factor- α), TGF- β , TNF- α (tumor necrosis factor- α), 인터루킨-1 α (IL-

1 α), MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α), IL-6, IL-8과 조절 시토카인인 IL-3, IL-5, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 등이 염증과 섬유화에 관여 한다.

HES가 호발 하는 연령은 20-50대이고, 남녀 비율은 9대1로 남자에게 흔하게 발생한다.⁵ 증상 발현은 심장 또는 신경학적 합병증 등으로 갑자기 생길수도 있으나 대개 수개월 이상 서서히 나타나며 그 정도의 차이는 다양하다. 혈소판 수는 16%에서 증가하였고 31%에서 감소하였다. 골수에도 흔히 30-60%에 이르는 호산구 증가가 있으며 호산구성숙의 좌측 편위를 동반하지만 모세포가 10%이상인 되는 호산구 백혈병과 구분 된다.

HES에서 심장의 침범은 과거 수십 년간 이환률과 사망률의 주요 원인이었다. 심장침범은 초기의 괴사성 변화로부터 혈전생성 및 섬유화 등으로 나타난다. 이 중 혈전은 혈중의 높은 ECP가 유로키나아제 (urokinase)에 의한 플라스미노겐 (plasminogen)의 활성화유도를 증가시키고 12번 응고인자 (factor XII) 의존 반응을 증가시켜 생성되고^{6,7} MBP, EPO는 혈소판을 활성화시킨다⁷. 심장에서의 혈전 생성은 MBP, ECP가 트롬보모듈린과 결합하여 내피의 항응고 작용을 억제하여 생긴다. 그 반대로 호산구 ECP, MBP, EPO가 factor XII의 활성을 억제 한다는 연구도 있다⁸. 이 같이 호산구가 응고, 섬유소 용해를 증대시킨다는 실험 결과는 많으나 전신 응고이상의 증례 보고는 적다. 본

증례에서 사용한 gabexate mesilate는 응고, 섬유소용해, 보체와 kinin 체계의 serine proteases의 합성 억제제이다. 또한 gabexate mesilate는 혈소판에서 thromboxane A2의 생성과 호중구에서 superoxide 생성과 백혈구의 혈관벽 부착을 억제하여 미세순환을 향상시켜 파중성 혈관내응고 환자 치료에 이용된다⁹.

HES의 호흡기계 증상은 만성적으로 지속되는 마른기침이다. HES환자의 단순 흉부 X-선 사진은 대부분 정상이고 폐 이상은 울혈성심부전이나 폐색전 또는 호산구의 침윤에 의한 이차적인 소견으로 나타나며¹⁰, 흉막삼출이 흔히 동반된다¹. 기관폐포세척액에서 많은 호산구가 나오나 친식, 유육종증, 조직구증 X (histiocytosis X), 특발성 폐섬유증 (idiopathic pulmonary fibrosis), 알레르기 기관지폐 아스페르길루스증 (allergic bronchopulmonary aspergillosis)등과 감별 진단이 필요하다¹¹.

HES의 치료 목적은 호산구증의 억제와 장기손상 관리이다. 장기 침범 증거가 없는 호산구증은 특별한 치료 없이 6개월마다 심장초음파 등으로 관찰 한다. 장기의 침범이 있으면 초기 치료로 스테로이드를 사용한다. 스테로이드가 혈중 호산구를 감소시키는 기전은 호산구 형성억제와 호산구의 비장, 임파선 등으로의 재 분포이며¹² 이러한 현상은 4시간 안에 빨리 일어난다¹³. 미국 보건기구 발표에 따르면 스테로이드 치료에 38%는 반응을 잘하였고 31%는 부분적인 반응을 보였다. 스테로이드 치료를 했음에도 장기손상이 있으면 화학요법 또는 생물학적 약물을 쓸 수 있다. 특정 약물이 우수하다는 보고는 없으며 수산화요소 (hydroxyurea), vinca alkaloid, etoposide, 시클로스포린 등이 쓰인다. 그 중 면역억제제인 시클로스포린은 T-cell의 활성을 억제하는 것으로 T-cell에서 호산구 조혈 (eosinophilopoietic) 시토카인이 나오는 것에 근거하며 주로 저용량의 스테로이드와 같이 쓰인다. 백혈구 분할술 (leukapheresis), 항 혈소판제제, 비장 적출술, 골수 이식 등도 시행 할 수 있다. 본 증례의 경우 스테로이드 치료에 호산구 감소는 있었으나 저 혈소판 혈증과 DIC가 지속되어 시클로스포린과 스테로이드 병용요법으로 치료하였고 증상 호전이 있었다.

본 증례는 HES환자에게 이미 널리 알려진 혈전형

성에 의한 합병증 뿐 아니라 DIC와 같은 혈액응고 이상도 동반될 수 있음과 시클로스포린 치료 효과를 기대할 수 있음을 보여주었다.

요 약

저자들은 폐색전증과 파중성혈관내응고를 동반한 특발성 과호산구 증후군 1례를 경험하였다. 환자는 스테로이드 투여로 빠른 호전이 없어 시클로스포린을 추가하여 호전되었다.

참 고 문 헌

1. Cho ID, Oh JW, Kim NJ, Kim SY, Nam SY, Lee HR et al. A case of hypereosinophilic syndrome with pleural effusion and pulmonary embolism. *Asthma Allergy* 2002;22:602-7.
2. 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.
3. Yamada T, Shinohara K, Katsuki K. A case of idiopathic hypereosinophilic syndrome complicated with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1998;59:100-1.
4. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992;79:3101-9.
5. Alfaham MA, Ferguson SD, Sihra B, Davies J. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch Dis Child* 1987;62:601-13.
6. Dahl R, Venge P. Enhancement of urokinase-induced plasminogen activation by the cationic protein of human eosinophil granulocytes. *Thromb Res* 1979;14:599-608.
7. Venge P, Dahl R, Hallgren R. Enhancement of factor XII dependent reactions by eosinophil cationic protein. *Thromb Res* 1979;14:641-9.
8. Ratnoff OD, Gleich GJ, Shurin SB, Kazura J, Everson B, Embury P. Inhibition of the activation of Hageman factor (factor XII) by eosinophils and eosinophilic constituents. *Am J Hematol* 1993;42:138-45.
9. Okamura T, Niho Y, Itoga T, Chiba S, Miyake M, Kotsuru M, et al. Treatment of disseminated intravascular coagulation and its prodromal stage with gabexate mesilate(FOY):a multi-center trial. *Acta Haematol* 1993;90:120-4.
10. Epstein DM, Taormina V, Geftter WB, Miller WT.

- The hypereosinophilic syndrome. *Radiology* 1981; 140:59-62.
11. Slabbynck H, Impens N, Naegels S, Dewaele M, Schandevyl W. Idiopathic hypereosinophilic syndrome-related pulmonary involvement diagnosed by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1992;101:1178-80.
 12. Sabag N, Castrillon MA, Tchernitchin A. Cortisol-induced migration of eosinophil leukocytes to lymphoid organs. *Experientia* 1978;34:666-7.
 13. Parrillo JE, Fauci AS, Wolff SM. Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89:167-72.
-