

호산구성 폐렴

동아대학교 의과대학 호흡기내과학교실
손춘희

Eosinophilic Pneumonia

Choonhee Son, M.D.

Department of Pulmonology, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

서 론

1932년 Löffler는 말초혈액 내 호산구증가증, 폐 침윤과 동반된 전신 증상을 처음 기술하고 이를 Löffler 증후군이라고 명명하였다¹. 1952년 Crofton 등이 단순 폐 호산구증가증, 지속성 폐 호산구증가증, 천식과 연관된 폐 호산구증가증, 열대 호산구증가증, 다발성 결절성 동맥염과 동반된 폐 호산구증가증의 다섯 부류로 처음 이 질환군을 분류하였고², Reeder와 Goodrich에 의해 호산구증가증과 동반된 폐 침윤(pulmonary infiltrates with eosinophilia, PIE) 증후군이라는 이름을 얻게 되었다³. 오늘날 모든 사람들이 동의하는 분류는 없지만 비교적 많은 사람들이 동의하는 분류(Table 1)를 기준으로 하여 이 글을 기술한다⁴.

호산구성 폐렴(eosinophilic pneumonias, EP)은 폐 실질 내 호산구의 침윤이 저명하고, 호산구가 병변의 원인으로 생각되는 침윤성 폐 질환을 얘기한다. 보통 EP에서 말초 혈액 내 호산구증가증($1,000/\text{mm}^3$ 이상, 특히 $1,500/\text{mm}^3$)이 동반되지만 항상 있는 것은 아니다. EP는 급성, 중증의 치명적인 경우에도 대부분 부신피질호르몬 제제 사용 시 극적인 호전을 보이며 후유증을 남기지 않는다. 또, 부신피질호르몬 제제 사용 시 수 시간 내에 혈중 호산구의 급격한 감소가 관찰되기 때문에 CBC 채혈 전에 부신피질호르몬 제제를 사용할 경우 EP 진단을 놓칠 수 있다. 적절한 초기 치료를 위해 EP 진단을 빨리 내리는 것이 필수적이며 대부분 비관혈적인 방법으로 가능하다⁴.

Table 1. Classification of the eosinophilic lung diseases

| |
|---|
| Eosinophilic lung disease of undetermined cause |
| Solitary |
| Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia |
| Idiopathic acute eosinophilic pneumonia |
| Associated with systemic disease |
| Churg-Strauss syndrome |
| Hypereosinophilic syndromes |
| Eosinophilic lung disease of determined cause |
| Eosinophilic pneumonias of parasitic origin |
| Tropical eosinophilia |
| Ascaris pneumonia |
| Larva migrans syndrome |
| Strongyloides stercoralis infection |
| Eosinophilic pneumonias in other parasitic infections |
| Eosinophilic pneumonias of other infectious causes |
| Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related syndromes |
| Allergic bronchopulmonary aspergillosis |
| Other allergic bronchopulmonary syndromes associated with fungi or yeasts |
| Bronchocentric granulomatosis |
| Drug, toxic agents and radiation-induced eosinophilic pneumonias |
| Drugs |
| Toxic agents |
| Eosinophilic pneumonia induced by radiation therapy to the breast |
| Miscellaneous lung diseases with possible associated eosinophilia |
| Organizing pneumonia |
| Asthma and eosinophilic bronchitis |
| Idiopathic interstitial pneumonias |
| Langerhans cell granulomatosis |
| Lung transplantation |
| Other lung diseases with occasional eosinophilia |
| Sarcoidosis |
| Paraneoplastic eosinophilic pneumonia |

Address for correspondence: Choonhee Son, M.D.

Department of Pulmonology, College of Medicine, Dong-A University, 1, Dongdaesin-dong, Seo-gu, Busan 602-715, Korea

Phone: 82-51-240-2874, Fax: 82-51-242-5852

E-mail: son30243@hanmail.net

특발성 만성 호산구성 폐렴(Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia, ICEP)

1. 정의와 진단 기준

ICEP에 대해 합의된 진단 기준은 없지만 보통 다음의 네 가지 특징으로 진단한다⁵.

- 1) 호흡기 증상은 보통 2주 이상의 기간 동안 지속된다.
- 2) 폐포 및 혈중 호산구증가증(폐포 호산구증가증 > 25% 특히, > 40%; 혈중 호산구증가증 > 1,000/mm³, 특히 1,500/mm³)
- 3) 흉부 방사선에서 폐 침윤은 보통 말초 부위이다.
- 4) 호산구성 폐 질환을 일으킬 수 있는 다른 원인을 배제할 수 있다.

2. 역학

ICEP는 드문 질환이고 정확히는 알 수 없지만, 간질성 폐질환의 0~2.5% 정도 빈도인 것으로 보고되고 있다⁶. 모든 연령층에서 다 발생할 수 있지만 평균 연령은 45세로, 어린이에게서는 매우 드문 질환으로 알려져 있다. 이 유는 알 수 없지만 여자가 남자의 두 배 정도이다. 10% 미만의 환자만이 흡연자이며, 때로 유방암 환자에서 방사선 조사 후 발생하기도 한다⁵.

3. 임상 양상

비특이적이며 아급성 혹은 만성적인 호흡기 및 전신 증상을 호소한다. 대부분 증상은 진단 1개월 이상 전부터 있고, 평균 20주 정도라고 한다⁷.

- 1) **호흡기 증상:** 대부분 호흡곤란과 기침을 호소하며, 1/3~1/2 정도에서 천식 병력이 있다. 천명음이 절반에서 들리며, 초기에는 마른 기침이지만 시간이 지나며 객담을 동반하게 된다⁷.
- 2) **전신 증상:** 무기력증, 체중 감소, 야간 발한 및 발열이 자주 나타난다⁷.
- 3) **폐 외 증상:** 폐 외 증상은 잘 나타나지 않으며 나타날 경우 Churg-Strauss 증후군(CSS)의 가능성을 먼저 생각하여야 된다.
- 4) **흉부 영상:** 전형적인 흉부 방사선 소견은 해부학적 구조와 상관없이 상엽에 주로 생기는 말초성 경결(“폐 부종의 반전 음영”)이지만 이런 소견은 50% 미만에서만 발견되고, ICEP에서만 보이는 것도 아니다. 그보다는 흔하지 않은 소견으로 간유리 음영, 소결절, 망상 음영 등이 관찰된다⁸. 알레르기성 기관지-폐 아스페르길로시스증

(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)와 같이 기관지확장증 병변을 보이는 경우는 드물다.

5) **검사실 소견:** 말초혈액 내 호산구증가증이 없는 환자도 보고되지만 대부분에서는 1,000/mm³ 이상의 호산구증가증이 관찰되며, 없는 경우 기관지 폐포 세척액(bronchoalveolar lavage, BAL) 내 호산구가 40% 이상이어야 ICEP로 진단한다. 총 IgE가 절반 정도에서 증가되어 있는데 이는 아토피과 연관이 있음을 시사하는 소견이다. 하지만 ABPA와 같이 높은 수치는 아니다.

6) **BAL:** ICEP의 BAL에서 호산구의 분획은 12~95% (평균 58%)이며, cryptogenic organizing pneumonia (COP)와 비교할 때, ICEP에서는 임파구보다 호산구의 비율이 항상 높다⁷.

7) **폐기능 검사:** ICEP는 1/3 정도에서는 폐쇄성 환기 장애 소견을 보이는데 천식 병력이 있는 경우가 많고, 1/3 정도는 제한성 환기 장애를, 1/3은 정상 폐활량 소견을 보인다. 폐 확산능의 감소를 보이는 경우가 있으며, 저산소증은 급성 호산구성 폐렴처럼 현저하지는 않다.

8) **병리 소견:** 임상 소견이 특징적이라면 병리 소견이 진단에 꼭 필요한 것은 아니다. 병리 소견은 호산구가 저명한, 간질성 및 폐포성 염증 양상을 보이며 기질성 폐렴 병소가 자주 발견된다. 혈관의 침범도 보일 수 있지만 CSS에서와 같이 괴사성이나 육아종성 혈관염은 없다.

4. 치료

경구용 부신피질호르몬 제제를 사용하며 투약 후 수 시간 내에 증상과 혈중 호산구증가증의 호전을 보이고, 수 일 내에 흉부 방사선이 정상으로 돌아온다. 하지만 투여량과 기간에 대한 지침은 없으며, 보통 0.5에서 1 mg/kg/day의 용량으로 시작하여 6~12개월에 걸쳐 서서히 감량하도록 권장하지만, 0.5 mg/kg/day의 용량으로 총 6~8 주 사이의 단기 요법을 추천하기도 한다⁵. 절반 이상의 환자에서 장기 요법이 필요한 것으로 알려져 있다. 흡입용 부신피질호르몬 제제가 천식환자에서 ICEP의 재발을 막는 것 같아 보이지만⁹, 천식이 동반되지 않은 경우 이 약제의 역할에 대하여는 알려진 바가 없다.

5. 장기 추적 결과

대부분 부신피질호르몬 제제 사용시 빠른 호전을 보이지만 50%에서 재발한다. ICEP 환자의 추적 관찰시 천식 발병이 흔하다. ICEP 진단 후 1/3에서 천식이 발병하며, 일부에서는 폐쇄성 환기 장애가 지속된다¹⁰. 결국 절반 정

도에서 천식이 발병하거나 ICEP가 재발하여 장기간에 걸쳐 부신피질호르몬 제제를 사용하게 된다⁹.

특발성 급성 호산구성 폐렴(Idiopathic Acute Eosinophilic Pneumonia, IAEP)

IAEP는 1989년 처음 그 증례가 보고된 이후^{11,12}, 총 150예 미만으로 보고되었으며 가장 대단위 연구가 22예, 29예^{13,14} 정도인 드문 질환이다. 임상 양상은 급성 간질성 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군과 유사하며 BAL을 시행하지 않을 경우 진단과 치료가 지연되기 쉽다. 원인은 불명이며 최근의 흡연 시작력과 연관되어 있는 것으로 생각된다. 부신피질호르몬 제제가 치료의 근간이며, 재발은 없는 것으로 알려져 있다.

1. 정의와 진단 기준

IAEP 역시 합의된 진단 기준은 없지만 다음의 특징을 진단 기준으로 제시하기도 한다⁴.

- 1) 급성으로 열이 나면서 호흡기 증상이 시작된다(1개월 미만, 특히 1주일 이하).
- 2) 흉부 방사선에서 양측에 미만성 침윤 병변을 보인다.
- 3) 실내 공기에서 $PaO_2 \leq 60$ mmHg, 혹은 $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, 혹은 $SaO_2 < 90\%$
- 4) BAL에서 호산구가 25% 이상(혹은 폐 생검에서 호산구성 폐렴)
- 5) 감염 등 급성 호산구성 폐렴을 일으킬만한 원인이 없다.

최근 담배를 피기 시작했거나, 분진 흡입력이 있기도 한다.

2. 역학

IAEP는 전 연령층에서 다 보고되며(평균 29세), ICEP와는 달리 천식 병력과는 관계가 없다. 최근에 담배를 피기 시작하였거나, 세계 무역 센터 붕괴나 이라크 참전 군인의 모래와 분진 노출력 등 비특이 분진 흡입력과 연관이 되어 있는 것으로 보인다^{15,16}.

3. 임상 양상

1) **임상증상:** IAEP의 증상은 보통 7일 미만의 급성 발병 양상을 보이며 기침, 빈호흡, 호흡 곤란을 호소한다. 질환은 급속히 진전되는 편이어서 가벼운 호흡곤란에서 치명

적인 호흡부전까지 진전되는데 걸리는 시간이 몇 시간 안 된다. 평균 38°C 정도의 발열이 거의 다 나타난다. 흉통이 73%에서 나타나는데 흉막통의 양상을 보인다. 근육통이 절반 정도에서 나타나고, 수포음도 80%에서 들린다. 이런 이유로 IAEP는 흔히 폐렴으로 오인된다^{13,17,18}.

2) **흉부 영상:** CT에서 양측성 간유리 음영, 엽간 격막의 비후, 기관자-혈관의 비후, 심비대가 동반되지 않은 양측성 흉수를 특징으로 하며, 무작위 분포를 보인다¹⁴.

3) **검사실 소견:** ICEP와는 달리 IAEP는 처음 증상이 있을 때는 대부분의 경우 말초 혈액 내 호산구증가증이 없고, 추적 관찰 중에 경도 내지 중등도의 호산구증가증을 보인다. IgE는 정상에서부터 아주 높은 상승까지 다양하다¹⁸.

4) **BAL:** 호산구의 분획은 20% 이상으로 많이 상승되어 있고, 평균 37~54%이다. ICEP의 경우 호산구 증가 외 중성구나 임파구는 정상이지만, IAEP에서는 임파구가 평균 20%, 중성구가 평균 15% 정도로 상승된다^{13,17}.

5) **병리 소견:** 폐 생검은 대부분의 경우 IAEP를 진단하는데는 필요하지 않고, 다른 질환을 배제하기 위해 이용된다. 호산구가 간질 및 폐포 공간에 침윤되어 있고, 미만성 폐포 손상 소견을 보인다.

4. 치료

2/3에서 기계환기가 필요한 호흡 부전 상태가 되며 적절한 진단과 치료가 없으면 사망할 수 있다. 하지만 부신피질호르몬 제제를 사용하면 24~48시간 내에 현저히 호전된다. 보통 methylprednisolone 125 mg을 호흡부전이 호전될 때까지 6시간 간격으로 투여한다. 2~12주 정도 치료하고, 대부분 재발과 후유 증상 없이 완치된다.

특발성 과다호산구 증후군(Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome, IHES)

IHES는 1900년대부터 보고되었지만, 1968년 Hardy와 Anderson이 호산구증가증, 간비대, 비장비대, 심장과 폐 증상을 보이는 세 명을 보고하면서 처음으로 이 질환을 새로운 증후군으로 분류하였다¹⁹. 1975년 Chusid 등은 IHES의 진단 기준을 제시하였는데 1) 6개월 이상 연속으로 과다호산구 증상 및 증후를 동반하면서 말초 혈액 호산구가 $1,500/mm^3$ 이상이거나, 6개월 내 사망하였고, 2) 적극적인 진단 방법을 사용하여도 알레르기, 기생충 등의 가능한 호산구증가증의 원인을 밝혀내지 못하고, 3) 과다호산

구증가증과 연관된 장기 이상의 증상과 증후가 나타날 경우로 정하였다²⁰. 오늘날 6개월까지의 기간이 필요하지 않고, 일부 아군(亞群)에서 호산구 증가의 분자 생물학적 원인이 밝혀져 특발성이라는 용어가 정확한 것은 아니지만 아직도 이 기준은 널리 이용되고 있다.

1. 임상 양상

1) 심장: 58%의 환자에서 심장 질환이 발견된다. CSS에서는 호산구성 심근염이나 관상동맥 혈관염이 관찰되지만, IHES는 2년 이상 질환이 지속되면 심내막 섬유화증이 와서 제한성 심근병증을 일으킨다. 이후 심내막을 따라 혈전이 형성되고, 심방-심실관에도 손상이 와서 심부전이 오게 된다.

2) 폐: 40%에서 폐 질환이 생기고 증상은 비특이적이다. CT에서 폐 침윤이 보이며, 심부전으로 인한 폐 부종과 구별하여야 된다. 기침이 주증상이고, BAL에서 호산구의 증가는 혈중 호산구 증가에 비하여 경도이다.

3) 피부: 담마진, 혈관부종, 발적과 소양증을 동반한 구진, 결절 등이 생긴다.

4) 기타 장기: 중추 및 말초 신경계, 간, 위장관, 신장 및 관절에 호산구 침윤으로 인한 증상이 생길 수 있다. 다양한 혈전 색전증의 합병증으로 과응고증이 생길 수도 있다.

2. HES의 아종

HES는 골수에서 호산구의 형성이 원발성으로 증가되는 경우와, IL-5 등의 호산구 분화를 촉진하고 고사를 억제하는 cytokines를 분비하는 임파구에 의한 이차적 증가 유형이 알려졌다. 물론 아직 이 분류에 해당되지 않는 환자 들이 있지만 이 두 유형의 발견으로 특발성이라는 용어를 재고하게 되었다.

1) 골수 증식성 변이(myeloproliferative variants of HES, m-HES): Cools 등²¹은 일부 HES 환자(현재 1/4에서 1/3 정도로 생각됨)에서 4q12 염색체의 간질성 결손에 의해 Fip1-like 1 (FIP1L1) 유전자와 platelet-derived growth factor receptor α (PDGFRA) 유전자의 융합(fusion)으로 FIP1L1-PDGFR α (F/P) 단백을 만들고, tyrosine kinase 억제제인 imatinib mesylate (Gleevec, Novartis)에 민감한 tyrosine kinase를 구성한다는 사실을 발견하였다. Kilon 등²²은 다음 소견 중 네 가지 이상이 있을 때 m-HES로 진단할 것을 제시하였다. ① Dysplastic

eosinophils ② 혈 중 비타민 B12의 증가 ③ 혈 중 tryptase의 증가 ④ 빈혈/혈소판 감소증 ⑤ 간 및 비장 비대증 ⑥ 미성숙 세포 분획이 증가되면서 골수 내 세포 증가 ⑦ 골수 섬유화증 ⑧ 골수 내 dysplastic mast cells.

2) 임파구 증식성 변이(lymphocytic variant of HES, l-HES): 1994년 혈 중 IgE와 IgM이 상승된 HES 환자에서 추출한 T 세포에서 CD3⁻CD4⁺ (CD2⁺TCR α/β) 표면 표현형을 가지고 IL-5와 IL-4를 생성하는 T 세포 clone의 증식을 특징으로 하는 T 세포 질환을 확인하였다²³. 이 유형은 이전에 아토피 병력이 있는 경우가 많고, 거의 모든 환자에서 피부 병변이 동반되며 폐 및 위장관의 침범은 잦은 반면, 심내막 섬유화증의 빈도는 아주 낮다.

3. HES의 예후

HES의 예후는 말초 장기 특히 심장의 손상 정도와 악성 종양의 발현 빈도에 좌우된다. 1975년 Chusid 등²⁰이 처음 후향적 연구를 발표할 당시에는 3년 생존율이 12%에 불과했지만 1982년 Fauci의 전향적 연구에서는 10년 생존율이 70%로 괄목할만한 향상을 보였다. 하지만 아직도 악성 혈액 질환의 출현은 해결하여야 될 과제로 남아있다²⁴.

1) 골수 증식성 변이(myeloproliferative variants of HES, m-HES): F/P와 연관된 HES에서 심내막 섬유화증의 빈도가 높고, 혈 중 tryptase 농도가 높은 경우 심내막 섬유화증과 이로 인한 사망 위험이 높으므로 이를 조기 확인하는 것이 좋다. 또, 급성 골수성 백혈병이나 과립구성 육종의 발현 빈도가 증가되므로 F/P와 연관된 HES는 예후가 좋지 않다²⁵.

2) 임파구 증식성 변이(lymphocytic variant of HES, l-HES): IL-5 생성 T 세포와 연관된 HES의 경우 치명적인 장기 손상(특히 심장)의 빈도가 낮으므로 m-HES에 비하여 단기 생존율이 높다. 하지만 장기 예후는 T 세포 악성 종양의 발생과 연관된다. 혈중 IgE가 증가되어 있고, 피부 병변만 보이는 HES는 예후가 좋다. CD3⁻CD4⁺ 세포 clone은 악성으로 발전될 수 있기 때문에 예후가 나쁘다²⁵.

4. HES 환자 처치

HES로 진단된 후에는 어떤 유형에 해당되는지에 따라 치료 방향이 달라지므로 이를 구분하는 것이 중요하다.

알레르기성 기관지-폐 아스페르길로시스 증 (Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, ABPA)

*Aspergillus fumigatus*는 주변 환경에서 광범위하게 발견된다. 활발한 균종이며 흡입 균주의 양, 독성 및 신체의 방어 기전에 따라 다양한 질환을 일으킨다. ABPA는 *Aspergillus*에 대한 과민 반응으로 천식과 기관지확장증이 생기는 질환으로서 1890년에 처음 보고되었다. 1952년 Hinson 등²⁷이 반복적인 폐 침윤, 혈중 및 객담 내 호산구 증가증, 객담 내 *Aspergillus* 균사가 발견된 12명의 천식 환자를 기술하였으며, 1969년 Pepys²⁸가 *Aspergillus*에 대한 침강 항체를 발견하였다.

1. 병태 생리

Pepys는 ABPA가 I, III형 과민 반응에 의한 것으로 기술하고 있지만 모든 병리가 이로써만 설명할 수는 없고, 실제 상황은 복잡하다.

HLA-DR (DR2, DR5, 그리고 DR4, DR7 추정)은 ABPA의 감수성과 연관되어 있고, HLA-DQ2는 저항성과 연관되어 있다. 또, CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductor regulator) 유전자 변이가 ABPA 환자에서 높은 빈도로 발견되고 있어 관련성을 시사한다. 흡입된 *Aspergillus* 포자는 점막을 뚫고 들어가서 상피세포를 활성화 시켜 IL-6, IL-8과 상피세포 탈락을 촉진시킨다. *Aspergillus*는 T, B 세포를 강력히 활성화시킨다. CD4+ Th-2 세포에서 GM-CSF, IL-4, IL-5 분비가 증가되고, IgG, IgA, IgE-*Aspergillus*-specific antibody (IgE-AF)가 증가된다. IgA, IgE는 국소 생산되는 것으로 추정된다. 모든 IgE가 다 IgE-AF는 아니다. 혈중 총 IgE 농도는 비특이적이며 국소 IL-4 양에 의해 결정된다. 조직 손상은 중성구와 호산구의 국소 유입에 의해 생기므로, 기관지확장증의 정도와 혈중 IgE 농도와는 상관 관계가 없다²⁹.

2. 진단 기준

처음 제시되었던 진단 기준 중에는 폐 침윤, 혈중 호산구 증가증과 같이 악화시나 급성기에만 나타나거나, 중심성 기관지확장증과 같이 중요한 진단 기준이지만 모든 환자들에게서 나타나는 것이 아닌 항목들이 있으며 Greenberger³⁰는 Table 2와 같은 진단 기준을 제시하였다. 낭포성 섬유화증 환자에서 지속성 천식 환자에서보다 ABPA의 빈도가 높다.

Table 2. Criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma

| | Minimal essential criteria |
|--|----------------------------|
| Criteria for ABPA-central bronchiectasis | |
| 1. Asthma | Yes |
| 2. Central bronchiectasis (inner two thirds of chest CT field) | Yes |
| 3. Immediate cutaneous reactivity to <i>Aspergillus</i> species or <i>A. fumigatus</i> | Yes |
| 4. Total serum IgE concentration >417 kU/L (1000 ng/mL) | Yes |
| 5. Elevated serum IgE-A <i>fumigatus</i> and or IgG-A <i>fumigatus</i> | Yes |
| 6. Chest roentgenographic infiltrates | No |
| 7. Serum precipitating antibodies to <i>A. fumigatus</i> | No |
| Criteria for the diagnosis of ABPA-seropositive | |
| 1. Asthma | Yes |
| 2. Immediate cutaneous reactivity to <i>Aspergillus</i> species or <i>A. fumigatus</i> | Yes |
| 3. Total serum IgE concentration >417 kU/L (1,000 ng/mL) | Yes |
| 4. Elevated serum IgE-A <i>fumigatus</i> and or IgG-A <i>fumigatus</i> | Yes |
| 5. Chest roentgenographic infiltrates | No |

3. 임상 양상

1) **임상 소견:** ABPA는 어린이에서도 생길 수 있지만 대부분 젊은 성인에서 발생하며, 이전에 알레르기 질환 병력이 있다. 시작은 보통 경증 천식이 부신피질호르몬 제제 의존형 천식으로 바뀌면서, 피로감, 발열(38.5°C), 객담 내 점액전과 화농성 객담, 기침 발생 혹은 빈도 증가, 흉통과 객혈 등의 흔하지 않은 증상을 보인다. 이 때 세균 감염이 없는 폐 경결이 나타난다. 낭포성 섬유화증 환자에서는 악화가 체중 감소와 현저한 객담, 기침 증가와 동반되어 나타난다.

2) **임상 병기:** ABPA의 진행을 5단계로 나누기도 하는데(Table 3)³², 치료가 병기에 따라 달라질 수 있다. 급성 악화기에는 부신피질호르몬 제제에 반응하며 폐 침윤의 조기 치료로 기관지 파괴를 막을 수 있다. 혈중 총 IgE 농도를 측정하여 치료 반응을 평가할 수 있다. Greenberger는 조기 발견과 치료로 말기 ABPA로의 이행을 예방할 수 있다고 한다³⁰.

3) **검사 소견:** 거의 모든 ABPA 환자가 *Aspergillus*에 대한 즉시형 피부 반응 양성 반응을 보이고, 16~33%에

Table 3. Stages of allergic bronchopulmonary aspergillosis³²

| Stages | Clinical characteristics | Biology | Radiology |
|-------------------------------------|--|---|--|
| I: Acute | Fever, cough, chest pain, hemoptysis, sputum | Elevated total serum IgE +++ levels (±blood eosinophilia) | Pulmonary infiltrate (s) (upper/middle lobes) |
| II: Remission | Asymptomatic/stable asthma | Normal or elevated total serum IgE + levels | No infiltrates (in the absence of systemic corticosteroid therapy for >6 months) |
| III: Exacerbation | Symptoms mimicking the acute stage or asymptomatic | Elevated total serum IgE +++ levels (±blood eosinophilia) | Pulmonary infiltrate (s) (upper/middle lobes) |
| IV: Corticosteroid-dependent asthma | Persistent severe asthma | Normal or elevated total serum IgE + levels | With or without pulmonary infiltrate (s) |
| V: Fibrosis (end-stage) | Cyanosis, severe dyspnea | Normal or elevated total serum IgE + levels | Cavitary lesions, extensive bronchiectasis, fibrosis |

서 이중 반응(dual reaction)이 나타난다. 부신피질호르몬 제제를 사용하지 않고 있다면 진단시 혹은 급성 악화시 객담이나 혈중 호산구증가증을 보인다. 이 때 호산구는 1,500~3,000/mm³로 숫자가 많다. 50%의 환자 객담에서 *Aspergillus*가 검출된다. 가장 신뢰할 수 있는 진단 방법은 혈중 총 IgE와 AF에 대한 IgE, IgG 농도, AF 침강 항체 검사이다. 혈중 총 IgE는 부신피질호르몬 제제 투여 2개월 이내 정상으로 돌아온다. 그리고 말기에는 정상 범위 일 수도 있다. Hemmann 등은 rAsp f 4와 rAsp f 6에 대한 피부 반응검사는 ABPA에서만 양성이어서 *A fumigatus*에 대한 단순 감작을 구별할 수 있다고 보고하였다³³.

4) 방사선 소견: 폐 침윤, 기관지 내 액체, 점액전과 연관된 무기폐 등은 시간에 따라 변할 수 있는 소견이며, 기관지확장증 등은 영구적인 변화이다. 기관지확장증은 주로 상엽에서 발견되고, segmental이나 subsegmental 기관지에서 cylindrical 형태로 발견되는 경우가 많다. “장갑 낀 손가락(glover-finger)” 형태의 방사선 이상이 흔히 관찰되며, 이는 기관지를 따라 점액전이 생긴 모습이다.

5) 폐기능 검사 소견: 폐쇄성 및 제한성환기장애가 모두 생길 수 있다. 진단과 추적 관찰에 유용하지만 단독으로 치료 효과를 판정하기에는 불충분하다. Malo 등의 연구에 의하면 치료 후 FEV₁이 정상으로 돌아오는 경우가 천식만 있는 환자(50%)에 비해서 ABPA 환자(31%)가 적다고 한다³⁴.

4. 치료

ABPA의 장기 예후는 보통 양호하지만, 난치성 천식이

나 광범위한 기관지 확장증 때문에 심한 제한성 환기 장애 뿐 아니라 영구적인 기류 폐쇄가 생길 수 있다. 부신피질 호르몬 제제를 급성 악화시 사용하여 기관지의 영구적 손상을 예방하고, 기도 내 균락을 형성한 진균에 대해 항진균제를 사용할 수 있다. 치료의 목표는 다음과 같다.

- 급성 악화를 줄인다(폐 침윤과 임상 증상).
- 확장된 기관지 내외 점액전에서 *A fumigatus*의 균락을 제거하고, 증식을 억제한다.
- 부신피질호르몬 제제 의존형 천식과 폐 섬유화를 조절한다.
- 따라서 염증 반응을 억제하기 위하여 부신피질호르몬 제제를, *A fumigatus*의 증식을 억제하고 기관지 내 염증을 막기 위해 항진균제를 사용한다.

1) 부신피질호르몬 제제: 급성 악화에 가장 효과적인 약제이다. 0.5 mg/kg/day의 용량을 첫 2주 동안에, 이 후 6~8주에 걸쳐 천천히 감량한다. 치료는 발열, 흉통, 객혈, 천명음, 객담과 같은 임상 증상을 보면서 조정한다. 폐 침윤이 있더라도 1/3에서 증상이 나타나지 않기 때문에 흉부 방사선 검사를 치료 반응 평가에 포함시켜야만 된다. 진단 후 첫 1년 동안은 6~8주 간격으로 총 IgE를 측정하는 것이 좋은데, 기저치에서 100% 이상 증가되면 급성 악화 위험이 높다. 천식이 있으면 폐기능 검사도 필요하다. 6개월 이내에 새로운 급성 악화가 없으면 관해 상태(II 병기)에 이르렀다고 판단한다. 대부분 장기간의 부신피질호르몬 제제 전신 투여는 필요하지 않지만 IV 병기에서 중증 천식이 있는 경우 저용량의 유지 요법이 필요하다. V 병기 환자는 예후가 좋지 않은데 반복되는 감염

증(대부분 녹농균을 포함), 호흡 부전증이 동반된다.

2) **항진균제:** 이전의 항진균제제로는 ABPA 치료에 도움을 주지 못하였지만 최근 itraconazole 200 mg 16주 투여로 부신피질호르몬 제제의 50% 감량, 총 IgE 25% 감소, 운동 능력 및 폐기능의 25% 증가, 폐 침윤의 부분 호전 등의 효과를 보였으며³⁵, 이는 itraconazole의 항염증 작용과도 연관이 있을 것으로 추정된다³⁶.

기생충 감염에 의한 폐 호산구증가증 (Parasitic Pulmonary Eosinophilia)

30여년 전만해도 우리나라 국민 대부분이 회충에 감염되어 있었던 시절이 있으나, 오늘날 우리나라에서 기생충 질환은 거의 사라진 듯이 보인다³⁷. 하지만 이전에 관심을 가지지 않았던 식품 매개³⁸ 및 애완동물³⁹과 연관된 기생충 질환이 새로 부각되고 있어, 비록 빈도는 낮지만 완전히 사라진 질환은 아닌 것으로 생각된다.

1. Löffler씨 증후군(Löffler's Syndrome, Simple Pulmonary Eosinophilia)

1932년 스위스 의사 Wilhelm Löffler가 보고한 원인 불명의 호산구성 폐렴은 오늘날 기생충이나 약제에 의한 것으로 생각한다. *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*는 유충기에 폐로 이동하면서 호흡기 증상을 일으킬 수 있으며 일시적인 폐 내 호산구 침윤을 일으키는 가장 흔한 기생충으로 알려져 있다. 이들은 경구 혹은 경피적으로 체내에 들어와서 폐 내 과민 반응을 일으킨다. 증상은 대부분 경미하지만 다량의 충란이 들어온 경우 중증 증상이 생길 수도 있다. 감염 9~14일 이후에 증상이 생기는데 미열, 마른 기침, 흉골 후측 불편감, 호흡곤란, 천명음, 피 섞인 객담이나 객혈 등이다. 혈중 그리고 객담 내 호산구증가증은 가장 흔한 검사실 소견이다. 폐 내 유충이 자라서 알을 낳고 대변에서 발견되기까지는 6~8주가 걸리므로 대변 검사는 정상으로 나올 수 있으며, 객담이나 위액에서 유충이 발견될 수 있다. 흉부 방사선은 폐문부 주위에서 일과성의 침윤이 보였다가 수 일에서 수 주 내 소실된다. Mebendazole (Vermox[®])을 100 mg 하루 두 번씩 3일간 혹은 500 mg을 1회 투여하는 것이 가장 좋은 치료법이다⁴⁰.

2. Visceral Larva Migrans (VLM)

VLM은 *Toxocara canis* 혹은 *T. cati*에 의해 생기는 진

신 증후군이다. 20~80%에서 폐에 병변이 생기는데, 경도의 기침, 천명음에서 급성 기관지염, 천식, 폐렴에 이르기까지 다양한 증상을 나타낸다. 흉부 방사선에서는 위치가 변하는 양측성 폐 침윤이 경도로 생긴다. 진단은 병력과 지속성 호산구증가증, ELISA로 *T. canis*를 증명하는 것이다. 확진은 조직 내에서 유충을 확인하는 것이며 인체 내에서는 번식하지 않으므로 성충이나 충란을 대변 속에서 발견할 수 없다. VLM은 자연 치유되는 질환이기 때문에 치료는 필요없다⁴⁰.

3. 폐흡충증(Paragonimiasis)

*Paragonimiasis westermani*에 의해 생기며 민물 가재나 게를 통해 유충을 섭취하게 되면, 소장의 벽을 뚫고 복강이나 복근으로 갔다가 폐로 이동하여서 성충이 되고 알을 낳는다. 발열, 흉통, 만성 기침 및 객혈이 생기고 흉부 방사선에서 침윤, 결절, 공동성 병변 등이 보이고 흉수 와 기흉이 생길 수 있다. 1/5에서는 증상이 없고 흉부 방사선 촬영에서 우연히 발견된다. 뇌, 신장, 간, 복강, 심외막, 비뇨생식계, 임파절, 안구 내에서도 증상이 생길 수 있다. 대부분 혈중 호산구와 IgE가 증가된다. 확진은 객담이나 대변에서 충란을 확인하는 것인데 때로 기관지세척액이나 흉수에서 발견되기도 한다. 피부반응 검사는 ELISA나 immunoblotting으로 대체되고 있다. ELISA의 민감도와 특이도는 각각 100%, 97%로 보고된다. Praziquantel을 75 mg/kg/day 용량으로 3일간 투여하는 것이 가장 좋은 치료법이다. Triclabendazole을 10 mg/kg 용량으로 1회 복용하는 방법도 있다⁴⁰.

약제, 독성 물질, 방사선 치료에 의한 호산구 폐렴(Drug-, Toxin-, and Radiation Therapy-induced Eosinophilic Pneumonia)

1. 약제와 독성 물질 연관 호산구 폐렴

1) **원인 약제:** 다양한 약제와 독성 물질들이 호산구성 폐렴과 연관되어 있다. 항생제와 NSAIDs가 그 중 가장 흔하게 보고되는 약제들이고, 독성 물질 중에서는 담배와 불법 약제들이 흔한 원인이다.

2) **임상 양상과 치료:** 약제나 독성 물질과 연관된 호산구 폐렴은 특발성 호산구 폐렴과 임상적, 방사선학적, 병리학적으로 구별되지 않는다. 약제나 독성 물질과의 시간적 인과 관계로 추정할 수 있는데, 보통 이런 물질에의 노출을 없애면 회복되고, 재노출되면 재발한다. 치료는

원인 물질에의 노출을 중단하면 충분하지만, 심한 호흡 부전을 보일 때는 부신피질호르몬 제제를 투여한다.

3) 대량 발생

독소-기름 증후군(Toxic-oil Syndrome): 1981년 스페인에서 aniline 유도체에 오염된 포도씨 기름을 먹은 20,000 여명에게서 근육통, 말초혈액 호산구증가증, 폐 침윤이 생겼다⁴². 8년간 추적 관찰하였을 때 이들 중 20%에서 만성 폐 질환이 남아 있었다⁴³.

호산구-근육통 증후군(Eosinophilia-myalgia Syndrome): 1989년 미국 New Mexico에서 L-tryptophan을 먹고 첫 6개월 사이에 1,400명의 환자가 기침과 호흡곤란(59%), 폐 침윤(17%)이 생겼다⁴⁴.

최근 이라크전 참전 군인과 세계무역센터 붕괴시 근무 하였던 소방관에서 급성 호산구성 폐렴이 발병하였던 적이 있다^{15,16}.

2. 방사선 연관 호산구 폐렴

유방암에 대한 방사선 치료를 받고 12개월 이내에 5명의 만성 호산구성 폐렴 환자가 발생하였던 적이 있다. 모두 이전에 천식 혹은 알레르기 병력이 있었고, 3명은 한번도 담배를 핀 적이 없었다. 모두 폐 침윤, 혈액과 BAL에서 호산구증가증이 있었으며 2주 이상 증상이 지속되었다. 폐 침윤은 방사선 조사 부위 바깥에서 관찰되었으며, 다른 호산구성 폐렴의 원인을 찾을 수 없었다. 저자들은 방사선 치료에 의한 임파구성 폐포염이 생기고, 이로 인한 Th-2 반응으로 이차적 호산구 폐렴이 생긴 것으로 추정하였다⁴⁵.

요 약

호산구성 폐렴은 혈중 호산구가 1,000/mm³ 이상이거나 폐포 내 호산구 분획이 25% 이상으로 나타나는 다양한 폐 질환을 총괄하여 부르는 용어이다. 혈중 호산구증가증은 특발성 급성 호산구 폐렴의 초기나 이미 부신피질호르몬 제제를 투여받은 환자에서는 나타나지 않을 수 있다. 호산구성 폐렴은 무증상의 폐 침윤에서 기계 환기가 필요한 급성 호흡 부전 증후군까지 증상의 중증도도 다양하다. 호산구성 폐렴의 원인으로 약제나 기생충이 있지만 많은 경우 원인을 찾을 수 없다. 폐 외 증상이 동반될 경우 Churg-Strauss 증후군이나 과다호산구증가 증후군의 가능성을 생각해야 되며 이런 경우 심장을 침범하였는지 여부에 따라 예후가 결정된다. 가능한 원인에 대한 노출을 피

하는 것 외에는, 부신피질호르몬 제제 투여가 가장 중요하며 대부분 극적인 호전을 보인다. 하지만 약제의 감량 중이나 치료 종결 후 재발하는 경우가 자주 있다. HES의 골수 증식성 변이형 치료에 imatinib의 효과가 최근 입증되었다.

참 고 문 헌

- Löffler W. Zur differential-diagnose der lungeninfiltrierungen. II uber fluchtige succedan-infiltrate (mit eosinophilie). Beitr Klin Tuberk 1932;79:368-92.
- Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC, Roberts AT. Pulmonary eosinophilia. Thorax 1952;7:1-35.
- Reeder WH, Goodrich BE. Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome). Ann Intern Med 1952;36:1217-40.
- Cottin V, Cordier J-F. Eosinophilic pneumonias. Allergy 2005;60:841-57.
- Marchand E, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. Semin Respir Crit Care Med 2006;27:134-41.
- Thomeer MJ, Costabe U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. Eur Respir J Suppl 2001;32:114s-8s.
- Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM "O" P). Medicine (Baltimore) 1998;77:299-312.
- Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. Radiographics 2007;27:617-39.
- Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? Eur Respir J 2003;22:8-13.
- Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. Eur Respir J 1997;10:286-91.
- Badesch DB, King TE Jr, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? Am Rev Respir Dis 1989;139:249-52.
- Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosino-

- philic pneumonia as a reversible cause of non-infectious respiratory failure. *N Engl J Med* 1989;321:569-74.
13. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guerin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1235-9.
 14. Daimon T, Johkoh T, Sumikawa H, Honda O, Fujimoto K, Koga T, et al. Acute eosinophilic pneumonia: thin-section CT findings in 29 patients. *Eur J Radiol* 2008;65:462-7.
 15. Rom WN, Weiden M, Garcia R, Yie TA, Vathesatogkit P, Tse DB, et al. Acute eosinophilic pneumonia in a New York City firefighter exposed to World Trade Center dust. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:797-800.
 16. Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, Shanks GD, Ockenhouse CF, Smoak BL, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA* 2004;292:2997-3005.
 17. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:334-42.
 18. Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:142-7.
 19. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1968;68:1220-9.
 20. 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.
 21. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.
 22. Kilon AD, Robyn J, Akin C, Noel P, Brown M, Law M, et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004;103:473-8.
 23. Cogan E, Schandene L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:535-8.
 24. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. The idiopathic hypereosinophilic syndrome: clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
 25. Roufosse F, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndrome: lymphoproliferative and myeloproliferative variants. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:158-70.
 26. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;59:673-89.
 27. Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952;7:317-33.
 28. Pepys A. Hypersensitivity diseases of the lung due to fungi and organic dusts. In: Karger S, editor. *Monographs in allergy*. Basel, Switzerland: S. Karger; 1969.
 29. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005;60:1004-13.
 30. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-92.
 31. Proceedings of the Cystic Fibrosis Foundation ABPA consensus conference. Bethesda, Md: 2001 Jun 12-13. Bethesda, Md: North American Cystic Fibrosis Foundation, 2002.
 32. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982;96:286-91.
 33. Hemmann S, Menz G, Ismail C, Blaser K, Cramer R. Skin test reactivity to 2 recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in A *fumigatus*-sensitized asthmatic subjects allows diagnostic separation of allergic bronchopulmonary aspergillosis from fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:601-7.
 34. Malo JL, Inouye T, Hawkins R, Simon G, Turner-Warwick M, Pepys J. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 4. Comparison with a group of asthmatics. *Thorax* 1977;32:275-80.
 35. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;342:756-62.
 36. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GD, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:952-7.
 37. Hong ST. Gungnae gisaengchung gamnyeomjeungui hyeonhwang. *J Korean Med Assoc* 1998;41:737-45.
 38. Chai JY. Food-borne parasitic diseases. *J Korean Med Assoc* 2004;47:496-507.
 39. Shin S. Parasitic zoonosis transmitted by pet animals.

- J Korean Med Assoc 2004;47:527-34.
40. Chitkara RK, Krishna G. Parasitic pulmonary eosinophilia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:171-84.
 41. Solomon J, Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:192-7.
 42. Kilbourne EM, Rigau-Perez JG, Heath CW Jr. Clinical epidemiology of toxic-oil syndrome. Manifestations of a new illness. *N Engl J Med* 1983;309:1408-14.
 43. Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Perez-Ruiz F, Mancebo L. Toxic oil syndrome. A long-term follow-up of a cohort of 332 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:285-95.
 44. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990;322:874-81.
 45. Cottin V, Frogner R, Monnot H. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J* 2004;23:9-13.
-