

호산구성폐질환의 진단

연세대학교 원주의과대학 호흡기내과학교실

용석중

Diagnosis of Eosinophilic Lung Disease

Suk Joong Yong, M.D.

Department of Pulmonology, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

서 론

호산구성폐질환은 폐병변 내에 호산구가 다수 발견되거나, 병의 발생에 호산구가 중요한 병태생리적 역할을 할 것으로 추정되는 특징을 갖는 질환군이다. 다양한 원인에 의하여 호산구성폐질환이 발생될 수 있으며 질환에 따라 호흡기내에서 발생부위가 달라지기도 한다. 예를 들어 대표적인 호산구성폐질환인 호산구성폐렴은 폐실질부에 다수의 호산구의 침윤을 볼 수 있는 것에 비해 allergic bronchopulmonary aspergillosis는 기도 내에 국한하여 발생되기도 한다(Table 1)¹.

호산구성폐질환의 진단과정

대부분의 미만성간질성폐질환이 그러듯이 호산구성폐질환의 진단은 임상적·영상의학적·병리적으로서의 종합 (clinico-radiologic-pathologic integration)이 필요하다. 그러나 다른 간질성폐질환과 달리 폐생검을 통한 병리적 진단이 확진하는 데 반드시 필요한 것은 아니다². 급성호산구성폐렴과 같은 질환은 초기 영상사진이 급성, 양측성 폐렴과 흡사하며 호흡곤란이 심해지면서 급성호흡곤란증후군처럼 진행되므로 적절한 치료가 동반되지 않을 경우는 환자가 사망할 수도 있다. 그러므로 평소에 이와 같은 질환의 임상적, 영상의학적 소견에 대하여 숙지하고 있어야 한다^{3,4}.

Address for correspondence: Suk Joong Yong, M.D.
Department of Internal Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, 162, Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea
Phone: 82-33-741-1232, Fax: 82-33-746-4667
E-mail: sjyong@yonsei.ac.kr

1. 임상증상

1) 특발성급성호산구성폐렴(idiopathic acute eosinophilic pneumonia, IAEP): Pope-Harman 등은 급성 호산구성폐렴의 진단 기준으로서 ① 7일 이내의 급성증세, ② 발열, ③ 가슴영상에서 양측성 폐침윤, ④ 중증저산소증 (<60 mmHg), ⑤ 폐 호산구증가증(기관지폐포세척액에서 총 세포수의 25% 이상의 호산구 증가), ⑥ 호산구증가를 유발시키는 약물이나 감염, 다른 질환이 없을 것으로 제시하였으나 여러 보고를 종합해보면 일부의 환자에서는 7일 이상 지속된 임상증상을 가지고 오는 경우가 적지 않게 보고되므로 1개월 이하의 임상증세발현으로 보는 것이 더 타당하다⁴. 호발 연령은 30대로 남자에게 좀 더 많은 경향을 보이고 천식이나 아토피의 과거력은 없는 경우가 대부분으로 가장 흔한 증상은 기침, 호흡(tachypnea) 및 호흡곤란이다. 발열도 대부분의 환자에서 38°C 이상으로 나타나며 73%의 환자에서 흉막성 가슴통증(pleuritic

Table 1. Clinical classification of eosinophilic lung disease

- Eosinophilic pneumonias of undetermined origin
 - Solitary idiopathic eosinophilic pneumonias
 - Chronic eosinophilic pneumonia
 - Acute eosinophilic pneumonia
 - Eosinophilic pneumonias in systemic syndromes
 - Churg-Strauss syndrome
 - Idiopathic hypereosinophilic syndrome
- Eosinophilic pneumonias of determined origin
 - Eosinophilic pneumonias of parasitic origin
 - Eosinophilic pneumonias of other infectious causes
 - Drug-induced eosinophilic pneumonias
 - Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related syndromes (including bronchocentric granulomatosis)
- Other pulmonary syndromes with possible eosinophilia
 - Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, Langerhans cell histiocytosis, malignancies, etc

chest pain), 약 1/2에서 근육통을 보인다. 신체진찰에서 80%의 환자에서 수포음(crackles)이 청진되며 20%에서는 정상 호흡음이 청진된다. 호흡곤란과 가슴영상사진상의 병변은 빠른 속도로 악화되며 급성호흡곤란증후군(ARDS)와 매우 흡사하며 중환자실에서 기계환기치료를 받는 경우가 많다^{5,6}.

2) **특발성만성호산구성폐렴(idiopathic chronic eosinophilic pneumonia, ICEP):** 만성호산구성폐렴의 발병연령은 약 45세이며 여자에서 약 2배 정도 더 잘 생긴다. 아토피의 과거력이 있는 경우가 1/2 정도 되고 기관지천식은 2/3, 알레르기비염은 12~24% 정도의 병력을 가지고 있다. 가장 흔한 증상은 기침, 호흡곤란, 가슴통증이며 증상의 기간은 평균 4개월 정도이다. 전신증상이 매우 흔하여 발열, 체중감소가 대개 동반되며 식욕부진, 전신쇠약, 야간발한(night sweating)도 흔하다. 청진에서 수포음을 38%에서 들을 수 있다^{1,7}.

3) **Churg-Strauss 증후군:** 65세 이하의 성인(평균 38~49세)에서 발병하며 남녀의 차이는 없다. 환자는 오래된(평균 35년) 중증천식을 가지고 있으며 2/4에서 알레르기비염을, 77%의 환자에서 말초신경침범의 증상(신경염)을 가지고 있다. 심장침범도 흔하나 증상이 없는 경우가 많고 31%에서는 소화기계를 침범하여 복통, 설사와 같은 증상을 보이는 경우가 있다⁸.

4) **과호산구증후군(hypereosinophilic syndrome):** 과호산구증후군은 1975년 Chusid 등에 의해 ① 6개월 이상의 호산구증가증($>1.5 \times 10^9/L$), ② 기생충이나 다른 호산구증가의 원인질환이 없으면서, ③ 여러 장기침범의 증상이 동반되는 경우로 정의되었다. 최근에 과호산구증후군은 기생충감염 등에서 볼 수 있는 반응적 비클론성 과정(reactive nonclonal process)에 의한 것이 아니라 클론적으로 림프구증가에 의한 이차적으로 호산구주성인자(eosinophilopoietic chemokine)의 생성으로 인한 호산구증가증(lymphocytic variant HES)과, 클론적으로 호산구자체의 증가(myeloproliferative variant HES)로 구분이 된다. 전자는 대부분 구진(papule)이나 두드러기판(urticarial plaques)의 증상으로 피부과에 먼저 방문하게 되며 암의 전구단계로 추정되고 있다.

과호산구증후군은 남자에 주로 나타나며(9 : 1) 호발연령층은 20~50세이다. 주 증상은 전신쇠약 및 피로감(26~40%), 기침(24%), 호흡곤란(16%)이며 58%에서 심장침범의 증상이 나타난다. 폐 침범은 약 40%에서 나타나서 가슴막삼출이나 폐색전이 흔하게 나타난다⁹.

2. 검사실 소견

1) **혈중 호산구의 증가:** 일반적으로 호산구증가증은 $0.7 \times 10^9/L$ 이상을 말한다. 무작위로 시행한 혈액검사에서 $1.0 \times 10^9/L$ 이상인 경우는 0.6%, $2.0 \times 10^9/L$ 인 경우는 0.1% 밖에 되지 않는다고 한다. 아토피나 다른 non-pathological eosinophilia를 보이는 질환과 악성질환을 포함하는 중증 호산구증가증과 구별이 가능한 cut-off value는 $2.0 \times 10^9/L$ 이다. 그러므로 $1.5 \times 10^9/L$ 이상의 호산구증가증이 있으면서 전형적인 임상적-영상의학적 소견을 가지고 있는 경우는 기관지폐포세척술의 결과가 없더라도 호산구성폐렴으로 진단할 수 있다. 과거 보고된 문헌을 보면 특발성만성호산구성폐렴 111예 중 혈중 호산구가 6%를 초과한 수가 88%이었으며 평균 호산구수는 26%였다³. 하지만 특발성급성호산구성폐렴은 초기에서는 말초혈액에서 호산구 증가를 보이지 않는 경우가 대부분이므로 이 점을 유의하여야 한다⁴. 혈중호산구증가증은 Churg-Strauss 증후군과 과호산구증후군을 포함한 다른 대부분의 호산구성폐질환도 기본적으로 관찰되므로 임상적으로 이를 확인할 때 여러 가지 질환을 감별하기 위한 진단적 수순을 밟게 된다.

2) **기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 내의 호산구 증가:** 기관지내시경을 통한 기관지폐포세척술은 호산구성폐질환 진단의 핵심적인 부분이므로 어디서나, 어떤 상황이든지 시행하는 것이 추천된다. 기관지폐포세척액내의 호산구의 정상치는 총세포수의 1% 정도이다. 흡연자는 이보다 높아서 3~5%까지 증가할 수 있다. 일반적으로 기관지폐포세척액에서 호산구증가증이라고 함은 호산구수가 총 세포수의 3% 이상인 것으로 정의한다. 1,084예의 기관지폐포세척액의 분석에서 3% 이상의 호산구증가는 13.3% 정도로 보고된 것을 감안하면 3~9% 정도의 호산구증가는 임상적인 의미를 갖기가 어렵다. 왜냐하면 이 정도의 호산구증가는 과민성폐렴이나 기관지천식, 특발성폐섬유증 등의 여러 질환에서 보일 수 있기 때문이다. 임상적으로 기관지폐포세척액중의 호산구가 25% 이상이면 호산구성폐렴으로 진단할 수 있으며 40% 이상이면 확정적이라고 할 수 있다. 문헌에서 보면 특발성급성호산구성폐렴에서 기관지폐포세척액의 호산구 수는 37~54%이었으며 특발성만성호산구성폐렴에서는 전 환자에서 호산구증가증이 관찰되어 호산구 수의 평균이 58%라 하였다¹⁰.

3) **기타 검사실검사:** 특정 호산구성폐질환을 확진하는

Table 2. Laboratory findings of eosinophilic lung disease

	Serum	BALF
IAEP	↑ IgE ↑ ESR/CRP ↑ Surfactant protein A & D ¹² Hypoxemia (<60 mmHg)/ PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mmHg	Eosinophilia; 37~54% of total cells ↑ IL-5 ↑ Thymus-and activation-regulated chemokine (TARC) ¹³ ↑ (1-3)-β-D-Glucan ¹⁴
ICEP	↑ IgE: 55% of cases ↑ ESR: almost always ↑ CRP: 83% of cases Eosinophilia >6%: 88% of 111 cases Circulating immune complex: 1/3	Eosinophilia; 58% of total cells(mean) ↑ ECP, EDN, Immunoglobulin HLA-DR expression of eosinophil; 86% CD ₄ dominant lymphocyte ↑ IL-5 ↑ TARC
Churg-strauss syndrome	Eosinophilia > 30 × 10 ⁹ /L: 80% of cases	
	ANCA positive (36~48%)	
Hypereosinophilic syndrome	Longstanding eosinophilia > 1,5 × 10 ⁹ /L	
	↑ IgE	
	↑ IL-2, IL-15	
Eosinophilic pneumonias of parasitic origin	Marked eosinophilia > 2,0 × 10 ⁹ /L 90% of cases > 4,0 × 10 ⁹ /L	Eosinophilia; 54% of total cells (mean)
	↑ IgE	
	↑ Antifilarial IgE	
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	↑ IgE Prick test for <i>A. fumigatus</i> (+) ↑ Specific IgE for <i>A. fumigatus</i> Precipitating Ab to <i>A. fumigatus</i> Presence of <i>Aspergillus</i> in sputum	

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody; ECP: eosinophilic cationic protein; EDN: eosinophilic derived neurotoxin.

Table 3. Differential diagnosis of chronic eosinophilic pneumonia

	CEP	COP	Bacterial pneumonia	AEP
Onset	Insidious	Insidious	Acute	Acute
Peripheral blood	Eosinophilia > 10%	Nonspecific	Polymorphonuclear leukocytosis	Usually no eosinophilia
Chest radiograph	Bilateral, migratory peripheral opacities, ("photographic negative of pulmonary edema")	Unilateral or bilateral patchy consolidation	Unilateral consolidation	Diffuse, bilateral interstitial and alveolar opacities
BAL	Eosinophilia > 25%	Nonspecific	Polymorphonuclear leukocytosis with bacteria	Eosinophilia > 25%
Lung biopsy	Eosinophilic infiltration of parenchyma	Granulation tissue in small airways & alveolar ducts	Inflammatory exudates in parenchyma	Organizing diffuse alveolar damage, edema and eosinophilic infiltrate
Response to treatment	No response to antibiotics Dramatic response to steroids	No response to antibiotics Dramatic response to steroids	Good response to antibiotics Negative response to steroids	No response to antibiotics Dramatic response to steroids, no relapses

CEP: chronic eosinophilic pneumonia; COP: cryptogenic organizing pneumonia; AEP: Acute eosinophilic pneumonia; BAL: bronchoalveolar lavage.

데 유용한 검사실검사는 없다. Churg-Strauss증후군에서 ANCA가 40% 정도에서 양성으로 나타나나 진단적이지는 않다⁸. 대체적으로 대부분의 호산구성폐질환 환자에서 ESR, CRP가 상승하고 기관지폐포세척액에서 활성화된 호산구에서 유리되는 여러 물질(ECP, MBP 등)의 증가가 관찰되고, 혈청 IgE가 증가하나³ 어디까지나 진단의 보조지표로 이용할 수 있다(Table 2).

4) 폐기능검사: 폐기능검사도 시행해 볼 수 있으나 진단적이지 않으며 약 반수가 제한형폐질환을 보이는 것에 비하여 나머지는 폐쇄성폐질환의 양상으로 나타난다.

3. 진단과정

최초로 내원한 환자에게서 여러 가지 다양한 임상증상이 있으면서 폐침윤이 관찰되고 말초혈액에서 호산구증가가 관찰되면 일단 호산구성폐질환을 먼저 의심하여야 한다. 급성호산구성폐렴은 양측성 폐렴으로 초기에 진단되는 경우가 많으며 충분한 항생제 투여에도 반응이 없고 빠른 속도로 진행되어 급성호흡곤란증후군으로 진행되기도 하면서도 말초혈액에서 호산구 증가가 보이지 않는 경우가 많으므로⁴ 특징적인 가슴영상소견을 숙지하여야만 다음의 진단과정으로 나아갈 수 있다. 만성호산구성폐렴도 진단된 많은 환자에서 초기에 세균성 폐렴 등으로 진단되는 경우가 많다고 하므로 특징적인 말초혈액내의 호산구증가증을 진단의 시발점으로 삼아야 한다(Table 3)¹¹.

그 다음과정으로 고해상전산화단층촬영(HRCT)과 기관

지폐포세척술을 시행한다^{10,15}. 폐생검은 필요한 경우에 일반적으로 기관지폐포세척술을 시행한 후 경기관지생검(TBLB)을 한다. 다른 간질성폐질환과 달리 조직표본이 작아도 진단에 도움을 주는 경우가 많으며 병리조직검사 없이도 기관지폐포세척수액의 분석결과와 임상증상, 영상의학소견 등을 종합해서 대부분의 호산구성폐질환을 감별진단이 할 수 있기 때문이다. 하지만 임상적인 여러 결과가 상이할 경우는 조직검사가 필요하며 흉강경을 이용한 수술적 생검을 할 수 있다.

호산구성폐질환으로 진단된 후에는 그 원인질환을 감별하기 위하여 통하여 정확한 호산구성폐렴의 종류를 감별 진단한다(Figure 1).

임상소견과 가슴영상소견, 기관지폐포세척액분석을 통하여 호산구성폐질환으로 진단된 환자는 정확한 진단명으로 확진하기 위해 다시 한번 원점으로 돌아가 상세한 문진과 함께 환자의 병력을 다시 확인하여야 한다. 감별하는 중점을 두어야 하는 점은 증상이 지속된 기간, 천식의 과거력의 존재여부, 가슴영상소견, 폐 외 장기의 침범여부, 기생충 감염여부¹⁶ 등이며 환자의 직업력, 여행에 대한 정보, 약물 복용력, 취미나 습관 등에 대한 세밀한 문진과 동반된 전신질환의 유무 등에 대한 검사를 시행하여야 한다(Table 4).

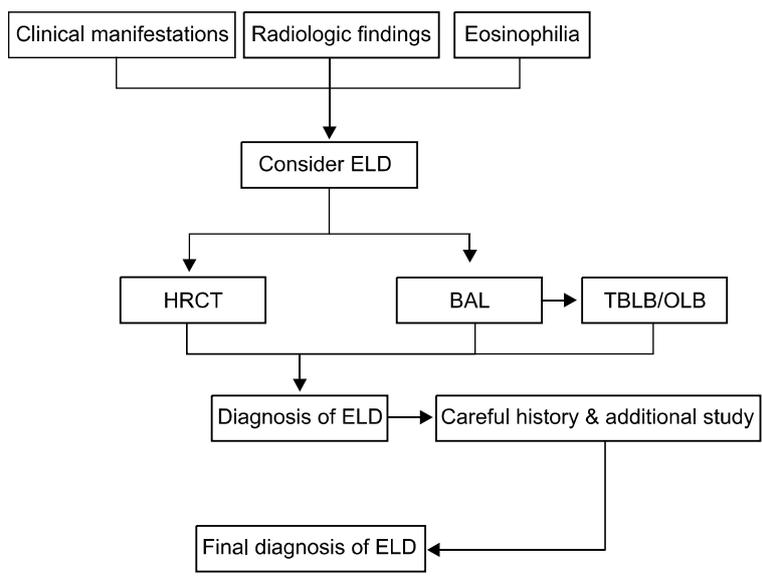


Figure 1. Diagnostic steps of eosinophilic lung disease.

Table 4. Differential diagnosis of eosinophilic lung disease

Clinical features	Churg-Strauss syndrome	Acute eosinophilic pneumonia	Chronic eosinophilic pneumonia	Allergic broncho-pulmonary aspergillosis	Idiopathic hypereosinophilic syndrome
Onset of symptoms	Variable	Abrupt (days)	Insidious	Insidious	Insidious
Asthma or atopy	Yes	No	Frequent	Yes	No
Peripheral eosinophilia at presentation	Yes	Unusual	Frequent	Yes	Yes
Chest roentgenography	Peripheral infiltrates or nodules in 50%	Peripheral infiltrates in all	Peripheral infiltrates in all	Bronchiectases and peribronchial	Noncardiogenic pulmonary infiltrates possible but less common
Extrapulmonary organ involvement	Yes	No	No	No	Yes
Clinically relevant vasculitis	Yes	No	No	No	No
Glucocorticoid response	Yes	Yes	Yes	Yes	<50%
Relapses	Common	No	Possible	Common	Common

참 고 문 헌

- Alam M, Burki NK. Chronic eosinophilic pneumonia: a review. *South Med J* 2007;100:49-53.
- Lazor R, Cordier JF. Idiopathic eosinophilic pneumonia. In: Costabel U, du Bois RM, Egan JJ, editors. *Diffuse parenchymal lung disease*. Basel: Karger; 2007. p. 238-49.
- Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. In: Schwarz MI, King Jr TE, editors. *Interstitial lung disease*. London: BC Decker; 2003. p. 657-700.
- Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:142-7.
- Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guérin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1235-9.
- Liu KT, Wu MH, Chiu CH, Tung SM, Wu YJ, Chang SC. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia. *J Clin Med Assoc* 2006;69:330-3.
- Marchand E, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:134-41.
- Keogh K, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:148-57.
- Roufosse F, Goldman M. Hypereosinophilic syndrome: lymphoproliferative and myeloproliferative variants. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:158-70.
- Allen JN, David WB, Pacht ER. Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage fluid eosinophils. *AM Rev Respir Dis* 1990;142:642-47.
- Mochimaru H, Kawamoto M, Fukuda Y, Kudoh S. Clinicopathological differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia. *Respirology* 2005;10:76-85.
- Fujii M, Tanaka H, Kameda M, Fujii M, Tanaka S, Ohashi K, et al. Elevated serum surfactant protein A and D in a case of acute eosinophilic pneumonia. *Intern Med* 2004;43:423-6.
- Miyazaki E, Nureki S, Fukami T, Shigenaga T, Ando M, Ito K, et al. Elevated levels of thymus-and activation-regulated chemokine in bronchoalveolar lavage fluid from patients with eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1125-31.
- Kawayama T, Fujiki R, Honda J, Rikimaru T, Aizawa H. High concentration of (1→3)-beta-D-glucan in BAL fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2003;123:1302-7.
- Johkoh T, Muller NL, Ichikado K, Suga M, Ando M, Yoshinaga T, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology* 2000;216:773-80.
- Chitkara RK, Krishna G. Parasitic pulmonary eosinophilia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:171-84.