

기관지 내 결절과 무기폐로 발현한 호산구 육아종증 다발혈관염 1예

류완호, 이원진, 조은정, 박혜경

부산대학교 의과대학 내과학교실

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis presenting as an endobronchial nodule and atelectasis: A case report

Wan Ho Yoo, Won Jin Lee, Eun-Jung Jo, Hye-Kyung Park

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

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare, multisystemic, small-to-medium vessel vasculitis characterized by asthma, blood and tissue eosinophilia. Pulmonary manifestations in EGPA are variable; however, endobronchial lesions without parenchymal involvement are rare. Herein, we describe a case of EGPA presenting as atelectasis and endobronchial nodule, which was confirmed by bronchoscopic biopsy. A 43-year-old woman with a history of asthma presented with fever, cough, and sputum. Chest computed tomography scan revealed an endobronchial nodule and total atelectasis in the right middle lobe. Bronchoscopy revealed a whitish nodular lesion blocking the right middle lobe bronchus at the origin of the right middle lobe bronchus. A bronchial mucosal biopsy specimen revealed chronic inflammation with eosinophilic angiitis and luminal eosinophilic abscess admixed with mucus. Clinical presentation and pathological results of bronchoscopic biopsy were consistent with EGPA. All symptoms and chest radiographic findings improved after initiating glucocorticoids. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2024;12:160-164)

Keywords: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Atelectasis, Vasculitis

서 론

호산구 육아종증 다발혈관염(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)은 천식, 호산구증가증을 동반한 전신 혈관염으로 조직학적으로 괴사성 혈관염, 혈관의 육아종과 조직과 주변 혈관의 호산구 침윤의 특성을 보이는 질환이다.^{1,2} 과거에는 Churg-Strauss 증후군으로 불리었으나,¹ 2012년 Chapel Hill consensus conference (CHCC)에서 EGPA로 명명되었고 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 연관 혈관염의 아형으로 분류되었다.³

EGPA는 전신 혈관염이므로 폐, 피부, 신경, 심장, 소화기계 등 여러 장기를 침범할 수 있다.² 천식은 EGPA 환자의 95%~100%에서 동반되며 다른 ANCA 연관 혈관염과 구분할 수 있는 특징적인 요소이다.^{4,5} EGPA는 천식 이외에 다양한 기관지 폐 침범 양상을 보일

수 있으나 기관지 내 병변으로만 발현되는 경우는 매우 드물다. 저자들은 천식으로 치료 중인 환자가 발열을 주소로 내원하여 시행한 흉부 전산화 단층촬영상 우중엽 무기폐와 기관지 내 결절이 관찰되어 시행한 기관지내시경 조직 검사를 통해 EGPA로 진단한 사례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자: 43세 여자

주소: 발열

현병력: 내원 17년 전 기관지천식을 진단받았으나 불규칙하게 치료하면서 지내다 내원 2년 전부터 흡입 글루코코르티코이드/장기작용 베타2작용제와 류코트리엔수용체길항제로 규칙적으로 치료

Correspondence to: Hye-Kyung Park  <https://orcid.org/0000-0003-4065-2962>

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7802, Fax: +82-51-254-3127, Email: parkhk@pusan.ac.kr

*This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

Received: March 31, 2024 Revised: April 29, 2024 Accepted: April 30, 2024

© 2024 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

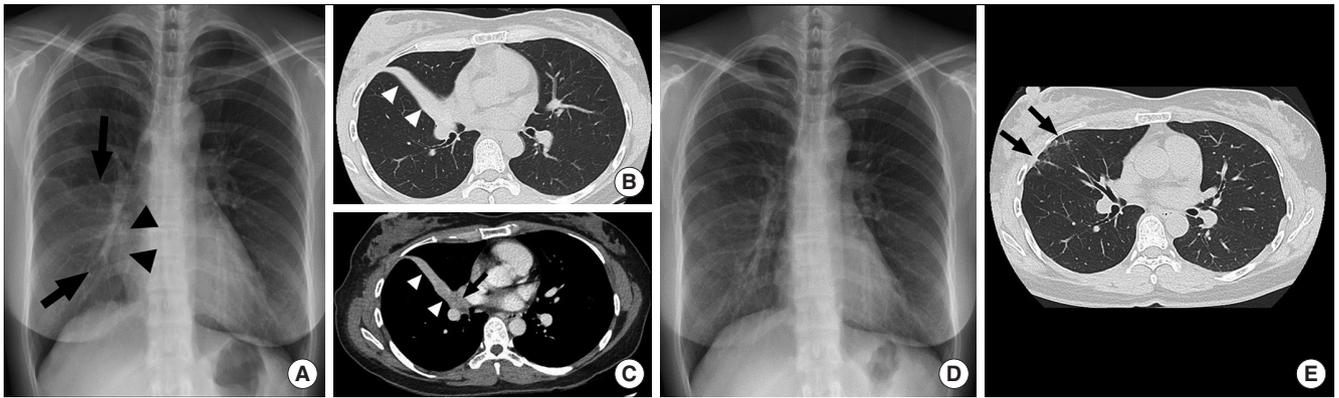


Fig. 1. (A) Initial chest radiograph shows homogeneous increased opacity (arrows) in the right mid to lower lung zone. This lesion has a positive silhouette sign (arrowheads) with the right cardiac border, suggesting consolidation or atelectasis in right middle lobe. Lung (B) and mediastinal (C) window images of the initial contrast-enhanced chest computed tomography (CT) scan demonstrate right middle lobe atelectasis (arrowheads) with an endobronchial nodule (arrow in C) at the origin of right middle lobe bronchus. (D, E) Follow-up chest radiograph (D) and lung window image of chest CT scan after 8 weeks of treatment with glucocorticoids show the resolution of the right middle atelectasis, with the disappearance of the endobronchial nodule. Faint ground glass opacity (arrows in E) is noted in the peripheral portion of right middle lobe, which is a remnant lesion of previous obstructive pneumonia.

받고 있으며 급성 악화력은 없었다. 한 달 전부터 잦은 코막힘과 후비루가 있었다고 한다. 내원 1일 전 갑자기 발생한 발열로 인근 병원 응급실에 내원하여 시행한 가슴 단순 X선에서 우측 폐하야에 침윤이 보였고, 흉부 전산화 단층촬영에서 우중엽 무기폐 및 기관지 내 결절이 관찰되어 추가적인 검사와 치료를 위해 본원으로 전원되었다.

과거력: 갑상선기능저하증, 내원 1년 전 우측 유방암으로 수술 및 방사선 치료를 받았고 타목시펜을 복용 중이다.

가족력: 특이 가족력은 없었다.

사회력: 흡연력은 없었다.

진찰 소견: 키 159.7 cm, 체중 58 kg으로 활력 징후는 혈압 116/72 mmHg, 맥박 수 분당 82회, 호흡 수 분당 20회, 체온 36.4°C, 산소포화도는 95%였고 의식은 명료하였다. 본원 내원 시 열감 및 오한 증상은 없었고 modified Medical Research Council grade 1 정도의 호흡곤란, 기침과 객담을 호소하였다. 가슴 청진에서 호흡음은 정상이었다. 특별한 피부 병변 및 신경학적 이상 소견은 확인되지 않았다.

검사 소견: 혈액검사에서 백혈구 8,750개/ μ L, 호산구는 1,297개/ μ L로 전체 백혈구 중 15%를 차지하였다. 혈액요소질소 12.8 mg/dL, 크레아티닌 0.79 mg/dL로 신장기능 정상, C-반응성 단백 0.04 mg/dL, 적혈구침강속도 43 mm/hr로 적혈구침강속도가 증가되어 있었다. 소변검사는 정상이었다. 부비동 방사선 사진에서 양측 상악동의 염증 소견이 관찰되었다. 가슴 단순 X선에서 우측 폐하야에 폐침윤이 관찰되었고(Fig. 1A), 본원에서 재시행한 흉부 전산화 단층촬영에서도 우중엽에 기관지 내 결절을 동반한 무기폐 소견이 있었다(Fig. 1B and C). 입원 후 시행한 기관지내시경 검사에서 우중엽 기관지 기시부에 기관지를 완전히 막고 있는 부종과 발적을

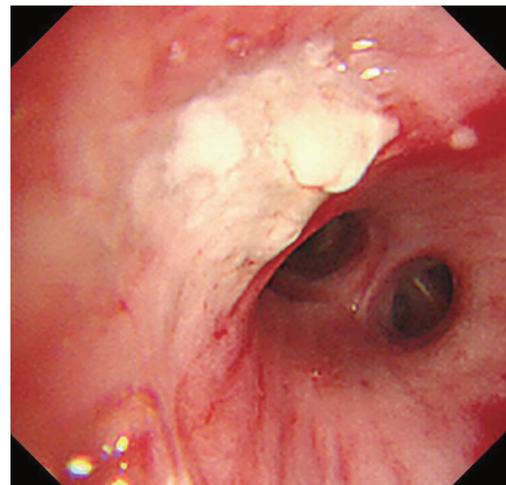


Fig. 2. Bronchoscopy reveals whitish nodular mucosal lesion completely blocking the right middle lobe bronchus at the origin of right middle lobe bronchus.

동반한 백색의 결절성 병변이 확인되어 내시경적 검자 생검을 시행하였다(Fig. 2). 우중엽 기관지 기시부를 제외하고는 다른 부위에서 기관지 내 병변은 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 혈액 검사에서 총 IgE 263 IU/mL, 핵돌레 항호중구세포질항체(perinuclear ANCA, p-ANCA) 양성, 기생충검사는 음성, 심장형 크레아티닌키나제 0.22 ng/mL, 고민감도 트로포닌 I 3.77 pg/mL로 정상이었다. Multiple allergen simultaneous test를 이용하여 측정한 혈청 알레르겐 특이 IgE 검사에서 *Dermatophagoides pteronyssinus* class 3, *Alternaria* class 3, *Aspergillus fumigatus* (Af) class 5, *Cladosporium* class 4, *Penicillium* class 3이었다. ImmnoCAP을 이용하여 측정한 혈청 Af 특이 IgE 항체는 6.49 kUA/L (class 3; 정상치, <0.35 kUA/L)이었고, 혈청 Af 특이 IgG 항체는

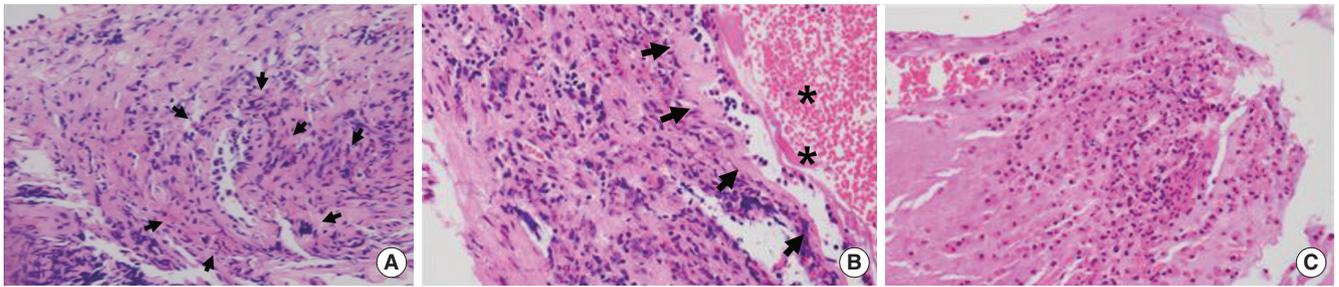


Fig. 3. The histopathology of bronchial mucosal biopsy. (A) The specimen shows eosinophilic infiltration around bronchial vessel (arrows) (hematoxylin and eosin [H&E], $\times 100$). (B) Vascular wall destruction (arrows) with leukocytes and interspersed eosinophils is seen. The vascular lumen is filled with large amount of erythrocytes and eosinophils (**). (C) Eosinophilic abscess composed of fibrinoid exudates and eosinophils is seen (H&E, $\times 400$).

159 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 기관지 결절의 조직검사에서 호산구 침윤이 동반된 혈관염과 점액이 혼재된 호산구성 농양이 관찰되었다(Fig. 3). 기관지 폐포 세척액 배양 검사상 세균 및 진균 배양 음성, 항산균 염색 도말 및 배양 음성이었다. 심전도 검사와 심장 초음파에서는 이상이 없었고 입원 중 설사가 있어 시행한 복부 전산화 단층촬영과 대장내시경에서도 특이 소견이 없었다. 기관지천식, 호산구증가증(10% 이상), 부비동염, 기관지 결절의 조직검사상 호산구성 혈관염의 소견으로 EGPA로 진단 후에 메틸프레드니솔론 1 mg/kg/day 투여를 시작하였다. 다음 날부터 호흡곤란, 기침 및 객담은 호전되었다. 현재는 메틸프레드니솔론을 감량하면서 경과 관찰 중이며 천식은 흡입 글루코코르티코이드/장기작용 베타2 작용제로 유지하며 조절하고 있다. 퇴원 8주 후에 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 기존에 관찰되었던 우중엽 기관지 내 병변은 사라졌으며 무기폐도 호전된 모습을 보였다(Fig. 1D and E).

고 찰

저자들은 발열을 주소로 내원한 기관지천식 환자에서 우중엽의 무기폐와 기관지 내 결절 소견을 보여, 기관지내시경 조직검사를 통해 EGPA로 진단한 증례를 보고하는 바이다.

EGPA는 1951년에 Churg와 Strauss¹에 의해 처음 보고되었다. 이후 1990년 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)에서는 기관지천식, 말초혈액 내 호산구증가증(호산구 10% 이상), 부비동염, 이동성 폐침윤, 단발성 또는 다발성신경병증, 조직검사상의 혈관 외 호산구 침윤의 6가지 기준 중 4가지 이상을 만족할 때 EGPA로 진단하도록 제안하였다.⁶ 이 증례는 기관지천식으로 치료 중인 환자에서 호산구증가증과 부비동염이 발생하였고 기관지 내 결절의 조직검사에서 호산구성 혈관염이 관찰되어 이 기준에 부합하였다.

EGPA는 전신의 중간 크기와 작은 크기의 혈관을 침범할 수 있는 혈관염이므로 여러 장기를 침범할 수 있다.² 이 중 폐 침범은 40%~60%의 빈도로 보고되며 다양한 양상으로 나타나는데, 가슴 단순

X선상 폐실질의 이동성 침윤성 병변이 가장 흔한 형태이다.^{4,7} 흉부 전산화 단층촬영에서는 간유리 음영, 비공동성 소엽중심성 소결절, 기관지벽 비후 및 가지 치는 양상(tree-in-bud sign) 등 다양한 양상을 보일 수 있다.⁸ 유럽 다기관 연구에서 157명의 EGPA 환자를 대상으로 기관지폐 침범 양상을 후향적으로 분석한 결과에 의하면 흉부 방사선의 이상 소견은 58%에서 관찰되었고, 이 중 간유리 음영이 29%, 경화성 병변이 29%, 결절 또는 종괴 형태가 9%, 흉수가 10%를 차지하였고, 58%에서 양측성 병변이 관찰되었다.⁹ 이 연구에서 흉부 전산화 단층촬영상 기관지폐 병변의 양상은 공기공간 유형(airspace pattern)을 보이는 경우가 30%, 기도 유형(airway pattern)을 보이는 경우가 15%, 두 유형이 혼재된 경우가 10%, 두 유형을 구분하기 힘든 경우가 45%를 차지하였다.⁹

이 증례와 같이 EGPA가 폐실질의 병변 없이 기관지 내 병변으로만 발견되는 경우는 매우 드물다. 이전 보고에서 기관지 내 병변이 다발성으로 간유리음영과 같은 폐실질 침범 소견과 함께 발생한 증례들은 보고된 바 있다.¹⁰⁻¹³ 최근 Maranini 등¹⁴은 EGPA로 진단받고 스테로이드와 아자티오프린을 복용 중인 환자가 혈액검사에서 백혈구 증가, C-반응 단백질과 적혈구침강속도 증가를 보여 원인을 찾기 위해 시행한 검사에서 우중엽 중후군을 진단한 사례를 보고한 바 있다. 이 증례에서는 기관지내시경상 우중엽의 기관지 협착과 좌측 기관지 내 결절성 병변이 있었으나 조직검사에서 호산구성 혈관염의 소견은 없었고, 항생제와 내시경을 이용한 기관지 확장술을 이용하여 우중엽중후군을 치료하였다.¹⁴ 이 사례를 고려할 때 EGPA에서 기관지 내 병변은 매우 드물게 발생하지만 임상 증상만으로 인지하지 못할 수 있으며, 반복적인 기관지 염증을 유발하여 영구적인 기관지 협착이 발생할 수 있으므로 조기에 EGPA를 진단하여 적절한 치료를 시작하는 것이 필요하겠다.

이 증례의 경우 최근 기관지천식 증상의 악화가 없었고 말초 혈액 호산구 수가 1,297개/ μL , 전체 백혈구의 15%로 중증 호산구 증가가 아니었으며 기관지 내시경검사에서도 비전형적인 기관지 내 결절성 병변이 확인되었기 때문에 육안 소견만으로 EGPA를 고려하기는 어려웠다. 또한, 호산구증가를 동반하면서 혈청 Af 특이 IgE

양성, Af 특이 IgG 양성인 결과를 보여 알레르기기관지폐 아스페르길루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)과 감별이 필요하였다. ABPA의 진단에 있어 통일된 기준은 없으나, International Society of Human and Animal Mycology에서는 천식이나 낭성섬유증의 기저 질환이 있는 환자에서 아스페르길루스에 대한 즉시 피부반응 또는 아스페르길루스 특이 IgE 상승과 총 IgE 상승(>1,000 IU/mL)의 두 가지를 모두 동반하는 것을 진단의 필수 항목으로 제안하였다.¹⁵ 이 증례의 경우 Af 특이 IgE는 상승되었지만 혈액 총 IgE가 263 IU/mL로 ABPA의 진단 기준에 해당되지 않았다. 또한, ABPA는 조직검사에서 만성 기관지 염증, 호산구 침윤을 동반한 점액마개(mucus plugs), 기도개형, 기관지확장증과 함께 곰팡이 균사가 관찰될 수 있다.¹⁶ 이 증례는 우중엽 기관지 내 결절의 조직검사에서 호산구성 혈관염의 소견을 보였으므로 EGPA로 진단하였으며, EGPA의 진단을 위해 조직학적 검사가 반드시 필요한 경우라 하겠다.

이 증례에서는 p-ANCA 양성의 결과를 보였다. ANCA는 현재 혈관염 진단에 큰 의미를 가지며 EGPA의 40%에서 양성을 보인다.⁷ 혈관염의 병태생리와 ANCA의 진단적 의의에 대한 이해가 높아지면서 2012년 CHCC에서는 혈관염에 대한 명명법을 발표하였는데, 이 명명법은 혈관염을 침범된 혈관의 크기에 따라 분류하였고 기존 ACR 분류 기준에서 빠져 있는 ANCA 양성 여부를 혈관염의 중요한 분류 기준으로 포함하여 'ANCA 연관 혈관염'이라는 하나의 카테고리를 새로 제시하였다.³ ANCA 연관 혈관염에는 미세 다발혈관염(microscopic polyangiitis), 육아종 다발혈관염(granulomatosis with polyangiitis), EGPA가 포함된다.³ ANCA 연관 혈관염 중 미세 다발혈관염의 30%~50%, EGPA의 60%, 육아종 다발혈관염의 67%~85%에서 폐 침범이 나타나는 것으로 알려져 있다.¹⁷ 이 증례 기관지 내 병변은 육아종 다발혈관염의 15%~55%에서 발생하고 미세 다발혈관염과 EGPA에서는 드물게 발생한다.¹⁷ 육아종 다발혈관염에서 기관지 내 병변이 발생한 경우에 이로 인한 기관지 협착, 궤양, 출혈 등의 합병증이 발생할 수 있다.¹⁸ 육아종 다발혈관염의 기관지 내 병변은 조직학적 소견이 림프구, 다형핵 백혈구나 형질세포를 포함한 비특이적 염증으로 관찰되어 EGPA와는 조직학적으로 감별할 수 있다.¹⁸

EGPA는 장기의 침범에 따라 예후가 다양하며, 예후를 예측하는 지표로 the five-factors score가 이용되고 있다.¹⁹ 다섯 가지 불량한 예후 인자로 고크레아티닌 혈증, 단백뇨, 심근병증, 소화기계 침범, 신경계 징후가 있는데,¹⁹ 이 증례에서는 이에 해당하는 인자가 없었다. 따라서, 이 증례는 코르티코스테로이드 단독요법으로 치료하였고 추적 검사에서 흉부 전산화 단층촬영상 기관지 내 병변은 호전 양상을 보였다. EGPA의 관해 유도를 위한 초기치료는 불량한 예후 인자가 없는 경우에는 코르티코스테로이드 단독요법이 추천되며 프레드니손 0.5~1 mg/kg/day로 투여를 시작하여 3~18개월에 걸쳐

서서히 감량한다. 불량한 예후 인자가 없는 EGPA 환자에서 코르티코스테로이드 단독치료로 93%에서 관해를 보이나 35%에서 재발하며, 79%에서는 조절을 위해 장기간 저용량의 코르티코스테로이드 유지가 필요하다고 보고된 바 있다.²⁰

EGPA에서 기관지 내 병변은 매우 드물게 발생하지만 반복적인 기관지 염증을 유발하여 영구적인 기관지 협착이 발생할 수 있으므로 조기에 진단하는 것이 필요하다. EGPA의 급성기에는 비전형적인 증상을 보일 수 있고 이 증례와 같이 중증 호산구 증가 없이 비특이적인 폐 침윤의 소견을 보일 수 있으므로 천식 환자에서 말초 혈액 호산구가 증가되면서 흉부 방사선의 이상 소견을 보이는 경우에 보다 적극적으로 EGPA를 감별 진단으로 고려할 필요가 있겠다.

REFERENCES

- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
- Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol* 2014;5:549.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JE, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:270-81.
- Berti A, Boukhhal S, Groh M, Cornec D. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: the multifaceted spectrum of clinical manifestations at different stages of the disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16:51-61.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
- Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35.
- Kim YK, Lee KS, Chung MP, Han J, Chong S, Chung MJ, et al. Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. *Eur Radiol* 2007;17:3157-65.
- Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J* 2016;48:1429-41.
- Matsushima H, Takayanagi N, Kurashima K, Tokunaga D, Ubukata M, Kawabata Y, et al. Multiple tracheobronchial mucosal lesions in two cases of Churg-Strauss syndrome. *Respirology* 2006;11:109-12.
- Hara Y, Kanoh S, Shinkai M, Kawana A. Churg-Strauss syndrome with endobronchial eosinophilic vasculitis. *Intern Med* 2012;51:3227.
- Chen GL, Wu CH, Perng WC. Endobronchial lesion in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2017;16:561-4.
- Boo SJ, Lee K, Ra SW, Jin YJ, Park GM, Hong SB. A case of Churg-Strauss syndrome with multiple tracheobronchial mucosal lesions. *Tuberc Respir Dis* 2008;65:405-9.

14. Maranini B, Guzzinati I, Casoni GL, Ballotta M, Lo Monaco A, Govoni M. Case report: middle lobe syndrome: a rare presentation in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Front Immunol* 2023;14:1222431.
15. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43:850-73.
16. Hebisawa A, Tamura A, Kurashima A, Oobayashi C, Kawamata M, Maeda M, et al. Pathologic reconsideration on allergic bronchopulmonary aspergillosis and mycosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1998;36:330-7.
17. Sacoto G, Boukhlal S, Specks U, Flores-Suárez LF, Cornec D. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med* 2020;49:104039.
18. Polychronopoulos VS, Prakash UBS, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway Involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:755-75, vi.
19. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19-27.
20. Ribí C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:586-94.