

특발성 호산구증가증후군 환자에서의 호산구성 뇌막염 1예

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 혈액종양내과^a

최혜연 박형준 원요섭 정준원^a 박수철

A Case of Eosinophilic Meningitis Associated with Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome

Hye-Yeon Choi, M.D., Hyung Jun Park, M.D., Yo Seob Won, M.D., Jun Won Jung, M.D.^a,
Soochul Park, M.D., Ph.D.

Departments of Neurology and Hematology^a, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Idiopathic hypereosinophilic syndrome (IHES) is a rare disease characterized by peripheral blood eosinophilia and eosinophilic infiltration of multiple organs, including the nervous system. The neurologic manifestations in hypereosinophilic syndrome are variable, but eosinophilic meningitis as a manifestation has not been well documented in IHES. We report a case of eosinophilic meningitis associated with IHES, which showed a good response to steroid treatment.

J Korean Neurol Assoc 23(3):396-398, 2005

Key Words: Eosinophilic meningitis, Idiopathic hypereosinophilic syndrome

혈액 내 호산구의 증가를 일으킬 수 있는 경우는 기생충 감염, 알레르기 질환, 약물 반응, 자가면역 질환들이 있으며 호지킨 악성 림프종이나 다른 종양에서도 드물게 보고되고 있다.^{1,2} 그러나 기생충 질환이 만연한 나라에서는 호산구성 뇌막염의 대부분의 원인은 *Angiostrongylus cantonensis*나 *Tenia Solium*과 같은 기생충 감염에 의하고³ 그 외 *Paragonimus westermani*, *Fasciola hepatica*, *Gnathostoma spinigerum* 등에 의해서도 발생할 수 있으며 ibuprofen과 같은 비스테로이드성 진통소염제에 의해 일시적으로 생기는 경우도 보고되고 있다.⁴ 이러한 다양한 원인에 의한 반응으로 나타나는 이차성 호산구증가증(secondary hypereosinophilia)은 비클론성(non clonal) 호산구증가증이라고도 하며, 이차성 호산구증가증과 골수의 이상에 의해 나타나는 클론성(clonal) 호산구증가증을 배제

하여야 특발성 호산구증가증후군(idiopathic hypereosinophilic syndrome; IHES)으로 진단할 수 있다.⁵ 단클론성 호산구증가증은 호산구증가증의 1% 이내에서 발견되는데 HIS는 그 보다 적고 또한 IHES로 진단 받은 환자의 25%가 후에 T형 세포 클론성 호산구증가증으로 규명된다고 알려져 있다.⁵

IHES는 1968년 Hardy 등에 의해 처음 보고⁶된 질환군으로 아직 그 발생 기전은 명확히 알려져 있지 않으나 IHES의 증상은 침범되는 장기에 따라 다양하고 혈액, 골수, 신경계, 심장, 폐, 간, 비장, 근육 및 임파선 등 거의 모든 장기를 침범할 수 있다. 이 중 약 57~64%에서 신경계를 침범한다고 알려져 있고 말초신경계 침범이 중추신경계보다 더 많은 것으로 보고되고 있다.⁵ IHES의 신경계 침범은 다양하게 보고되어 있는데 다발성 단신경염, eosinophil-derived neurotoxin (EDN) 유발 말초신경병, 대뇌부전마비, 소뇌 병변, 재발성아급성뇌증(recurrent subacute encephalopathy), 간질, 치매, 양측 유두부종, 호산구성뇌막염, 정맥혈전증 등이 보고된 바 있으나^{5,7} 말초신경계 침범에 비해 중추신경계 침범은 드물어 호산구성 뇌수막염으로 발현한 IHES 1예를 보고한다.

Received October 13, 2004 Accepted December 17, 2004

* Soochul Park, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea
Tel: +82-2-361-5466 Fax: +82-2-393-0705
E-mail: sspark@yumc.yonsei.ac.kr

증 례

36세 남자가 1일간의 두통을 주소로 응급실로 내원하였다. 환자는 40일 전 갑작스런 얼굴의 부종이 발생하여 타 병원의 말초혈액검사상 호산구 증가가 처음 발견되었고 당시 뇌막염으로 치료 받았다. 뇌척수액검사에서 백혈구가 220개로 그 중 호산구가 36%였다고 한다. 수년 전에는 동남아시아를 방문하였고, 5개월 전에는 일본 여행을 하였다. 과거 소의 간을 날 것으로 자주 먹었다고 하며 태국산 버섯을 복용하는 중이었다. 또한 환절기에 비염 증세가 있었고 대구, 복숭아, 녹두, 술 등의 음식물에 두드러기 반응을 보였다.

내원 당시 혈압은 135/88 mmHg였고 체온은 정상이었으나 최근 한 달간 체중이 8 kg 정도 감소하였다. 이학적검사상 간이나 비장은 촉지되지 않았고 신경학적검사상 이상 소견은 없었다. 뇌척수액검사상 뇌척수압은 210 mmH₂O였고 백혈구가 4300/ 1로 증가되어 있었으며 그 중 호산구가 59% (Wright-Giemsa stain)를 차지하였다(Fig. 1). 뇌척수액의 단백질과 포도당은 각각 206 mg/dl과 53 mg/dl였고 말초 혈액의 포도당은 84 mg/dl였다. 말초혈액의 백혈구는 6300/ 1으로 그 중 호산구가 22.9% (1400/mm³)였다. 간기능검사와 혈청 전해질검사는 정상이었고 적혈구침강속도(ESR)는 2 mm/hr였다. 말초혈액도 말검사에서 호산구가 12%로 증가(정상; 0~7%)되어 있었으나 형태는 정상이었다. 골수검사상 30%의 세포 밀도를 보였고 호산구전구세포(eosinophil precursor)는 증가되어 있었으나 조혈세포의 이상은 보이지 않았다. 골수세포를 이용한 염색체검사상 정상 핵형(karyotype)으로 염색체의 이상은 없었고 bcr-abl rearrangement에 대한 RT-PCR검사도 정상이었다. 말초혈액의 IgE는 5,000 IU/ml로 증가되어 있었고 혈청단백전기영동 및 면역전기영동검사 모두 정상 소견이었으며 혈액내 항핵항체는 음성이었다. 흉부 방사선검사와 심장초음파검사는 정상이었고 뇌MRI와 전신 PET 역시 정상이었다. 복부 초음파검사상 간에 저에코 음영을 보이는 1 cm 크기의 결절들이 다소 관찰되었고 복부 CT상 복부 초음파검사 소견과 일치하는 다수의 결절(Fig. 2)과 미량의 흉막삼출(pleural effusion)이 관찰되었다. 폐흡충증 및 간흡충증에 대한 피부반응검사와 대변충란검사는 음성이었다. 뇌척수액과 혈액에서의 효소면역측정법(ELISA)을 통한 스파르가눔증, 뇌낭미충증, 폐흡충증에 대한 특이 항체검사도 음성이었고 우리 나라에서 할 수 없었던 *Angiostrongylus cantonensis*에 대한 검사는 태국의 임상열대의학연구소에 의뢰하여 음성임을 확인하였다. 내원 5일째(증상 발현 6일 후) 다

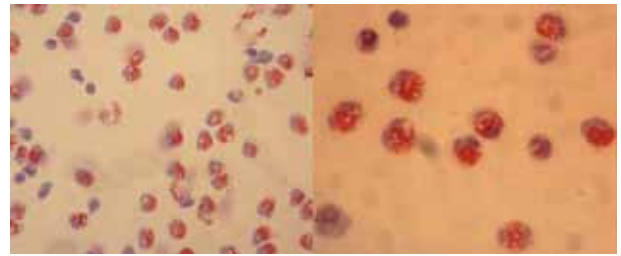


Figure 1. Light microscopic finding. Obvious orange-red intracytoplasmic granules are seen in eosinophils. (Wright stain, left; ×400, right; ×1,000)

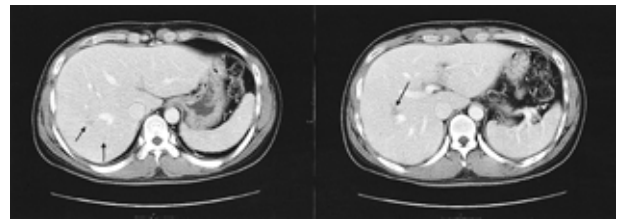


Figure 2. Abdominal CT. Several less than 2 cm in size, low attenuating nodular lesions with irregularity are noted around right hepatic vein of the liver. They seem to be compatible with eosinophilic infiltration.

시 시행한 뇌척수액검사상 백혈구는 513/ 1로 감소되었으나 호산구는 62%로 호산구 증가가 지속적으로 관찰되었으며 말초혈액의 호산구는 17.1% (1018/ 1)를 보였다. 내원 10일째부터 prednisolone 60 mg을 복용하였고 4일 후의 혈액검사상 백혈구가 10,240/ 1였으나 호산구는 1.6% (170/ 1)로 호산구 증가는 소실되었다. 환자는 임상적 호전과 함께 퇴원하였고 4개월 후 추적 시행한 복부 초음파 검사상 저음영의 에코를 보였던 병변들은 소실되었다. 퇴원 6개월 외래 추적 관찰 시 말초혈액에서 백혈구의 수는 정상 범주였으나 호산구가 10.6~14.1%로 다시 증가하여 소량의 스테로이드를 지속적으로 복용하고 있다.

고 찰

말초혈액의 호산구는 전체 백혈구의 0~7%를 차지하고 골수에서의 생성과 호산구의 세포소멸(apoptosis) 간의 균형에 의해 그 수가 유지된다. 말초혈액에 호산구 증가를 일으키는 원인으로서는 기생충 감염, 알레르기 질환이 대표적이고, 약물에 의한 2차적 변화로 나타날 수도 있으며 클론성 골수 질환(clonal bone marrow disorder)이 그 원인인 경우는 1% 미만인 것으로 알려져 있다.⁵ 그러나 이러한 원인을 발견할 수 없을 때 IHES를 의심할 수 있는데 이는 6개월 이상 말초혈액에서 1500/mm³ 이

상의 호산구가 발견되고, 심장이나 간, 폐 등의 기관 침범의 증거가 있으며, 2차적으로 호산구증다증을 유발할 수 있는 원인을 찾을 수 없을 경우 진단할 수 있다.⁶ 최근에는 호산구증다증의 원인으로 골수증식성(myeloproliferative) 변이나 림프구성(lymphocytic) 변이에 의한 혈액학적 악성 종양의 가능성이 제시되면서 “특발성(idiopathic)”이라는 용어를 호산구증다증의 앞에 쓰지 말 것을 주장하기도 하여⁸ 혈액학적 원인 규명이 더욱 중요시되고 있다. 호산구증다증 환자에서는 그 원인과 관계 없이 호산구의 활성화, 혈전 생성, 호산구 과립의 분비 등에 의해 말초 장기가 손상될 수 있는데, 호산구에서 분비되는 과립단백의 경우 세포독성을 가지고 있어 혈전 생성을 유발하여 세포 내막의 손상을 유발한다고 한다. 또한 호산구에서 유래한 신경독소(EDN)의 경우는 자체가 신경세포 독성을 가지므로 중추 및 말초신경계를 비롯한 많은 신체 기관에 손상을 주는 것으로 알려져 있으나 아직 완전히 밝혀져 있지는 않다.⁷

본 환자의 경우 동남아 여행과 생식 등의 기생충 감염 요인들을 가지고 있어 국내에서는 드물지만 호산구성 뇌막염에서 가장 흔한 원인으로 알려져 있는 *Angiostrongylus cantonensis*에 대한 검사를 하였으나 음성이었고 다른 기생충검사도 모두 음성이었다. 골수검사에서도 정상 호산구 전구세포의 증가 이외에 이상 소견을 보이지 않아 가능한 여러 원인들을 배제할 수 있었으며 따라서 특발성 호산구증다증후군으로 진단할 수 있었다. 이 환자에서 복부 초음파 및 CT를 통해 특징적인 간 내에 호산구성 침윤을 확인할 수 있었고 심장 침범의 증거는 찾을 수 없었다. 국내에서는 1989년 다발성 단신경병, 1991년 척수병증이 보고되었고,⁹ 1995년 신경계 침범을 보인 29명의 호산구증다증 환자에서 신경계 질환의 분포가 보고된 바 있다.¹⁰ 그 중 뇌혈관 질환을 보인 경우가 14명으로 가장 많았고 뇌염이나 뇌막염을 보인 경우가 5명으로 그 다음을 차지하였으나 뇌척수액에서 호산구 증가를 보인 호산구성 뇌막염은 1예였다. 흥미로운 것은 기존에 보고된 호산구성 뇌막염 환자에서도 발열이 관찰되지 않았고 다른 신경계 침범에 비해 부신피질 호르몬에 대한 반응이 양호하였는데 이는 본 증례의 임상 소견과 일치하였다. 일반적으로 호산구증후군은 다양한 장기를 침범함에 따라 임상 양상이 서로 겹치는 스펙트럼의 형태를 보인다. 따라서 그 예후가 매우 다양한데 치료를 필요로 하지 않는 무증상의 상태로 오랫동안 생존하는 경우부터 급격한 진행으로 심부전증이 발생하거나 백혈병으로 진행하여 사망에 이르는 다양한 경과를 보인다.^{5,8} 따라서 원인 규명을 위한 보다 자세한 검사를 필요로 한다. 발현되는 증상에 따른 예후는 뚜렷이 밝혀진 바는 없

나, 뇌혈관 질환이나 뇌막염과 같은 급성 질환의 경우는 치료에 반응이 좋았고 말초신경병증이나 척수병증과 같은 만성 질환의 경우는 치료에 반응이 좋지 않은 것으로 보고되고 있으며,¹⁰ 피부 증상만을 보이거나 혈장 IgE가 증가되어 있는 경우는 예후가 좋을 수 있다는 보고도 있다.⁸ 그러나 특발성 호산구증다증후군의 예후는 일반적으로 불량한 것으로 알려져 있고, 부신피질호르몬이 우선적으로 추천되고 있다. 본 환자의 뇌막염 증세는 일반적인 무균성뇌막염과 다르지 않게 보존적 치료만으로 호전되는 양상을 보였으나 말초혈액 및 뇌척수액에서 호산구가 지속적으로 증가되어 있었고 스테로이드 투여 후 4일 만에 정상으로 회복되었으나 6개월 후 임상적으로는 호전되었으나 말초 혈액 소견에서 호산구가 10.6~14.1%로 지속적으로 증가되어 있었다.

본 증례는 외국에서도 드물게 보고되는, 특발성 호산구증다증후군(IHES)의 초기 증상으로 호산구성 뇌막염이 다른 증상의 동반 없이 발현된 경우로 생각되며 부신피질호르몬의 투여로 혈액 및 중추신경계 소견이 빠르게 호전된 양상을 보였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Lo Re V 3rd, Gluckman SJ. Eosinophilic meningitis. *Am J Med* 2003;114:217-223.
2. Patchell R, Perry MC. Eosinophilic meningitis in Hodgkin disease. *Neurology* 1981;31:887-888.
3. Tsai HC, Liu YC, Kunin CM, Lee SS, Chen YS, Lin HH, et al. Eosinophilic Meningitis Caused by *Angiostrongylus Cantonensis*: Report of 17 cases. *Am J Med* 2001;111:109-114.
4. Quinn JP, Weinstein RA, Caplan LR. Eosinophilic meningitis and ibuprofen therapy. *Neurology* 1984;34:108-109.
5. Brito-Babapulle F. The eosinophilia, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2003;121:203-223.
6. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968;68:1220-1229.
7. Weaver DF, Heffernan LP, Purdy RA, Ing VW. Eosinophil-induced neurotoxicity: axonal neuropathy, cerebral infarction, and dementia. *Neurology* 1988;38:144-146.
8. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med* 2003;54:169-184.
9. You KM, Park YC. A case of acute paraplegia in hypereosinophilic syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 1991;9:380-385.
10. Yoon YS, Chang DI, Chung KC, Suh JT, Koo HS. Neurologic manifestations in patients with hypereosinophilia. *J Korean Neurol Assoc* 1995;13:623-630.